

PARIS VII

Année 1971

THÈSE

NO

107

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard BOISSINOT

né le 19 janvier 1939 à PARIS 12^e

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND

**Etude de l'évolution de 22 observations
d'anémie hypoplastique congénitale**

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

PARIS VII

Année 1971

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard BOISSINOT

né le 19 janvier 1939 à PARIS 12^e

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND

Etude de l'évolution de 22 observations
d'anémie hypoplastique congénitale

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

THÈSE

PAR

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR
M. J. J. J.

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET DÉFENDUE PAR

L'ACADEMIE DE BRUXELLES-DIABOND

ETUDE DE L'ÉVALUATION DE 22 OBSERVATIONS

D'ARTS MÉDICALS CONTEMPORAINS



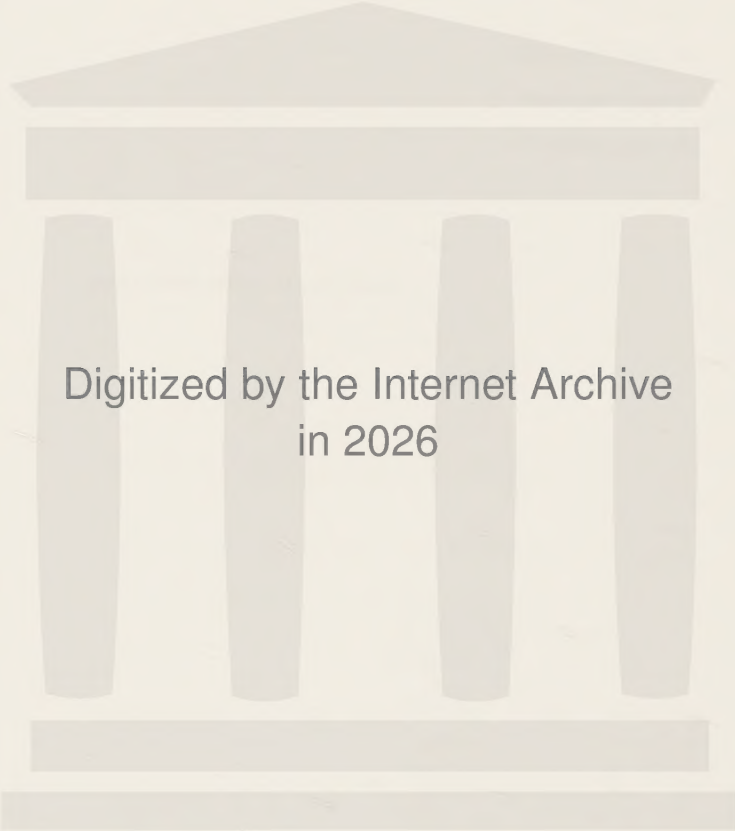
Président : M. J. J. J.

A mes Parents ,

A mon épouse ,

A mes enfants ,

Avec toute mon affection



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

qui m'a permis de travailler dans son service en
conciliant mes goûts pour l'Hématologie et pour la
Pédiatrie.

En témoignage de mon attachement et de ma profonde
admiration.

Au Professeur agrégé Maxime SELIGMANN

A Mademoiselle le Docteur Catherine DRESCH

A Mademoiselle le Docteur Chantal WEISGERBER

en remerciement pour l'aide qu'ils m'ont apportée
dans l'élaboration de ce travail.

Avec toute ma gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat : Monsieur le Professeur M. AUSSANNAIRE
 Monsieur le Professeur Agrégé R. BOUCHARD
 Monsieur le Docteur P. GRENET
 Monsieur le Professeur A. GROSSIORD
 Monsieur le Professeur R. JUDET
 Monsieur le Docteur J.R.L. LEROUX-ROBERT
 Monsieur le Professeur R. MALLET
 Monsieur le Professeur A. MEYER

Internat : Monsieur le Professeur Agrégé F. ALISON
 Monsieur le Docteur Ch. BACH
 Monsieur le Professeur J. BERNARD
 Monsieur le Docteur A. HERRAULT
 Monsieur le Professeur R. LAPLANE
 Monsieur le Professeur R. MANDE
 Monsieur le Professeur S. THIEFFRY
 Monsieur le Docteur J. WEIL

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

 Monsieur le Docteur M. BRUNEL
 Monsieur le Professeur Agrégé G. LASFARGUES
 Monsieur le Professeur Agrégé H. LESTRADET
 Monsieur le Professeur Agrégé H. MATHIEU
 Monsieur le Professeur C. POLONOVSKI

En remerciement pour l'enseignement
qu'ils m'ont prodigué.

A toute l'équipe de la Clinique des Maladies du Sang :

Au Professeur Agrégé Michel BOIRON

Au Docteur J.P. CLAUVEL

Au Docteur Janine DUMONT

Au Docteur Georges FLANDRIN

Au Professeur Agrégé Jean-Pierre LEVY

Au Professeur Agrégé Yves NAJEAN

Au Docteur Gérard SCHAISON

Au Professeur Agrégé Joseph TANZER

Au Docteur François TEILLET

Qui m'ont initié à l'Hématologie et fait
apprécier les joies.

A Madame SURTEL et à tout le personnel du Laboratoire de
Cytologie,

Qui, par leur compétence, ont permis
la réalisation de ce travail.

Aux Infirmières, à tout le personnel hospitalier, dont le
dévouement est admirable.

A Mademoiselle FERDINAND-DREYFUS et à Madame BAYLE,

pour l'aide qu'elles m'ont apportée dans
l'établissement de la bibliographie.

P L A N

INTRODUCTION	1
I ^{ère} PARTIE - ETUDE DES OBSERVATIONS	3
<u>Chapitre I</u>	3
- limites du sujet	
- matériel d'étude	
- moyens de surveillance	
<u>Chapitre II</u>	5
- résumé des observations	
<u>Chapitre III</u>	17
- Etude d'ensemble des observations.	
1 - Circonstances d'apparition	
2 - Examen clinique au début	
3 - Hématologie au début	
4 - Examens complémentaires.	
2 ^{ème} PARTIE - EVOLUTION	27
Chapitre I - Evolution spontanée	27
Chapitre II -	
Evolution traitée à court terme	27
a) Modalités du traitement, critères d'efficacité	
b) Résultats :	
1 - Effet favorable	
2 - Effet partiel	
3 - Effet nul	
4 - Résultats d'ensemble	
<u>Chapitre III</u>	
Evolution traitée à long terme	32
a) Modalités du traitement d'entretien	
b) Résultats :	
1 - Sujets normaux sous corticothérapie	
2 - Sujets guéris	
3 - Echecs	

3ème PARTIE	41
<u>Chapitre I</u>	41
- problèmes diagnostiques	
1 - Erythroblastopénie aiguë	
2 - Anémies arégénératives à moëlle riche	
<u>Chapitre II</u>	41
- Formes limites	
1- Formes avec atteinte des autres lignées	
2 - Formes évolutives	
a) à début tardif	
b) transitoire	
c) à rechute	
<u>Chapitre III</u>	44
- Traitement	
1 - Transfusion	
2 - Corticothérapie	
<u>Chapitre IV</u>	49
- Physiopathologie	
1 - Etude de l'érythropoïèse	
2 - Niveau d'atteinte	
3 - Corrélations cliniques possibles.	
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE	I à XII

INTRODUCTION

Evoquée par Josephs en 1936 (56), cette anémie a été bien individualisée par Diamond et Blackfan qui rapportèrent quatre cas en 1938 (26). Ces auteurs insistèrent sur le début précoce, la réticulopénie avec hypoplasie médullaire contrastant avec l'absence de leucopénie sévère, ce qui la différenciait des aplasies.

Le nom d'anémie hypoplastique congénitale est proposé.

En 1950, Cathie (17) rapporte cinq cas d'anémies avec réticulopénie associée à une lignée érythropoïétique normale quantitativement. Cet auteur insiste sur le faciès particulier de ces enfants et parle d'érythrogénésis imperfecta, en raison des troubles de maturation de la lignée rouge. Ces anomalies sont retrouvées dans certaines observations par d'autres auteurs : Jean Bernard et coll. (10), Lelong et coll. (66).

En 1951, les premiers traitements par les hormones corticoïdes sont proposés par Gasser (37).

Par la suite, peu de progrès sont à signaler. Les hypothèses pathogéniques sont nombreuses, mais sans confirmation.

En 1961, Allen et Diamond (31) font état de la première grande série (trente cas) dont vingt-deux traités par la corticothérapie. Ils définissent cette anémie comme étant normochrome, normocytaire, sans atteinte des autres lignées, avec une érythropièse diminuée survenant précocément chez l'enfant.

En 1962, Jean Bernard et coll. (11) rapportent quatorze cas personnels. Depuis cette date, peu de grandes séries ont été rapportées ; citons celle de Sjolin et Wranne en 1970 à propos de six cas (101).

Actuellement environ cent vingt cas ont été publiés, mais le plus souvent de façon isolée ce qui exclut toute comparaison évolutive.

Le but de cette étude est de colliger une série à peu près homogène de vingt six cas. Sur ces vingt six cas, vingt deux ont été suivis de façon prolongée à la Clinique des Maladies du Sang de l'Hôpital Saint-Louis dans le service du Professeur Jean Bernard.

Ce travail insiste :

1. Sur les particularités cliniques, en premier lieu les malformations associées dont la fréquence dépasse le simple fait du hasard et en second lieu l'incidence familiale ouvrant la discussion de l'existence ou non de l'origine génétique de cette anémie.
2. Sur les anomalies hématologiques parfois constatées sur les lignées mégacaryocytaires et surtout granuleuses.
3. Enfin, surtout, sur l'évolution à long terme sous corticothérapie.

Les problèmes diagnostiques sont assez simples dans la forme habituelle. Ils posent en fait des discussions d'ordre nosologique dans les formes frontières :

- soit par une évolution inhabituelle par le début tardif ou par la brièveté de l'anémie faisant parler d'érythroblastopénie chronique transitoire (Wranne) ;
- soit par l'atteinte des autres lignées. Ce sont les formes avec leucopénie initiale transitoire ou terminale qui posent le problème des rapports avec la maladie de Franco-ni.

Le chapitre de la physiopathologie a peu progressé depuis la description princeps. Ceci montre l'importance du chemin à parcourir pour la compréhension de l'érythropoïèse.

Le traitement est envisagé sous ses deux aspects actuels :

- les transfusions, avec leurs conséquences à long terme, restent nécessaires dans les cas où la corticothérapie est inefficace,
- la corticothérapie dont le principe est bien établi, est utilisée selon des modalités un peu différentes par chaque auteur. Cependant, la similitude des résultats se confirme dans les différentes statistiques.

Ière Partie.ETUDE DES OBSERVATIONSChapitre I.

- limites du sujet
- matériel d'étude
- moyens de surveillance.

Les observations ont été choisies en fonction des critères définis par Blackfan et Diamond (27), c'est-à-dire :

- anémie normochrome, normocytaire avec réticulopénie
- sans atteinte majeure initiale des lignées granuleuses et mégacaryocytaires
- avec érythropoïèse médullaire diminuée ou absente
- à début précoce dès les premiers mois de la vie.

Pour une période d'étude d'un peu plus de vingt ans, de 1949 à 1970, vingt six observations correspondaient à cette définition. Ces malades correspondent au recrutement de l'Hôpital Hérold, puis de la Clinique des Maladies du Sang de l'Hôpital Saint-Louis. De plus, quelques malades étaient adressés de province par des Centres Hospitaliers, voire de l'étranger. C'est dire la rareté de cette maladie.

Si l'on considère, pendant la même période, l'ensemble des anémies chroniques isolées avec réticulopénie, il y a seulement quatre observations qui pourraient être ajoutées. Elles seront envisagées dans le Chapitre Diagnostic avec les formes limites :

- ce sont les formes avec érythropoïèse riche, érythro-genesis imperfecta (17), qui ne posent pas du tout le même problème
- un seul cas, à début tardif, sera rapproché des formes dites : érythroblastopénies chroniques transitoires
- une forme à rechute successive et à début tardif est également à signaler
- enfin, une forme évoluant secondairement vers une granulopénie qui avait été classée dans le cadre de la maladie de Franconi, est à rapprocher du cas n° 22.

Les malades ont été vus soit au tout début de l'évolution,

c'est surtout le cas des formes les plus récentes , soit après plusieurs années d'évolution.

Moyens de surveillance :

- les NFS ont été lues dans des cellules de Malassez
- l'hémoglobine a été dosée par la méthode de la cyanm-
thémoglobine
- la réticulocytose a été recherchée avec la coloration au
bleu de crésyl brillant
- le médullogramme a été fait par ponction au trocard de
Mallarmé du sternum ou , le plus souvent , d'une épine iliaque posté-
rieure
- les formules sanguines et le frottis médullaire ont été
colorés par May Grunwald Giemsa .

La surveillance a comporté des numérations des globules rouges et des réticulocytes , avec dosage d'hémoglobine tous les deux ou trois jours , du début du traitement jusqu'à la survenue d'une crise réticulocytaire , puis tous les mois du début du traitement jusqu'à la diminution du traitement , lorsque la corticothérapie était efficace .

Certains malades ont été suivis en province et revus épisodiquement une ou deux fois par an .

Chapitre IIRESUME DES OBSERVATIONSCas n° 1

V... Mireille, née à terme le 2/8/1948 dans la Seine. PN 3750. Grossesse et accouchement normaux. Alimentation au sein. Parents normaux. Fratrie normale. Paleur observée dès l'âge de six mois. Première NFS à 7 mois : 800.000 GR, 20 % Hb, 9000 GB, 24 % PN, 1 % PE, 180.000 plaquettes. Réticulocytes 0,5 à 2 %. Moëlle 7 % d'érythroblastes.

Hospitalisation à l'Hôpital Hérold. Examen normal groupe B+, mère B+, père O+. Pas d'hémolyse. Transfusions. Extraits hépatiques. Vitamines B 12. Après 9 mois d'évolution, rémission spontanée à l'âge de 16 mois jusqu'à la rechute à 2 ans. Décès par abandon des transfusions.

Cas n° 2

W... Jean-Claude, né à terme le 13/10/1949 en Seine-et-Marne. Grossesse et accouchement normaux. PN 3000. Autres enfants normaux. Ictère néonatal au 2ème jour peu intense. Alimentation au sein. Dès le 2ème mois, paleur et troubles digestifs. Hospitalisation à Hérold à 2 mois 1/2. Hépatomégalie. Pas de malformations. NFS : 1,3 million GR, 35 % Hb, 19 000 GB, 19 % PN, 6 % PE Réticulocytes 0 Moëlle diminution très importante des érythroblastes. Pas d'hémolyse. Groupe A+, Radios squelette normales. Traitement foldine, vitamines B 12, transfusions. Décès à 7 mois par abandon des transfusions.

Cas n° 3

R... Sylvie, née à terme le 6/7/1949. Grossesse et accouchement normaux. PN 3200. Famille normale. Paleur observée au 6ème mois. Examen normal. Pas de malformations. NFS à 7 mois : 1.100.000 GR, 16 000 GB, 30 % PN, 1 % PE, 200 000 plaquettes.

Réticulocytes 0,05 %

Moëlle variable avec érythropoïèse soit normale soit diminuée.

Evolution spontanée avec transfusion 25 litres jusqu'à la rémission à 10 ans 1/2. Guérison mais hémosidérose. Durée d'observation 12 ans 1/2.

Cas n° 4

D... Jean-Marie, né le 12/1/1949. Pas d'antécédents. Famille normale. PN 4250. Paleur observée à 6 mois. Examen normal. NFS à 16 mois :

970.000 GR, 3,7 g % Hb, 4 200 GB, 77 % PN

Réticulocytes moins de 1 %

Moëlle 1,9 % d'érythroblastes

Transfusions. Apparition d'une spénomégalie à 3 ans. Cortisone de 50 à 100 mg pendant un mois. Efficace. 4 % de réticulocytes et 49 % d'érythroblastes. Arrêt du traitement en raison d'infections cutanées. Pleurésie purulente. A 4 ans 1/2 reprise de la cortisone. Diminution des transfusions à dose élevée. Hémosidérose. Hépatomégalie. Leucopénie. Insuffisance thyroïdienne. Guérison à 12 ans. Hémosidérose. nanisme. A reçu 90 litres de sang. Rechute partielle 2,9 millions GR à 14 ans. Guérison spontanée. A signaler une anémie avec érythropénie transitoire chez une soeur. Durée d'observation 18 ans.

Cas n° 5

G... Evelyne, née à terme le 23/2/1951. Grossesse normale. Accouchement réanimation. PN 2670. Alimentation au sein. Paleur dès le 5ème jour. 1,2 million GR. Après transfusion, NFS :

3,9 millions GR, 8 000 GB, 60 % PN, 3 % PE, 95 % Hb, plaquettes normales

Réticulocytes moins de 2 %

Moëlle 4 à 7 % d'érythroblastes

Transfusions jusqu'à 4 ans. Début cortisone 25-50 mg par jour pendant un mois, puis 25 mg/jour pendant 11 ans. A 14 ans 1/2, pubère, 47 kg, 160 cm (Ne). Epreuve isotopique pratiquement normale avec cependant une lenteur d'incorporation et une petite hémolyse précoce. Guérison jusqu'à 19 ans 1/2. Une rechute transitoire a nécessité des transfusions. Sang total transfusé 1 litre 500. Durée d'observation 20 ans.

Cas n° 6

M... Michel, né à terme le 28/1/1958 à Paris. Grossesse et accouchement normaux. PN 2800. Un frère bien portant. Alimentation lait demi-écrémé sucré. Paleur dès un mois. Hospitalisé aux Enfants Malades à 5 semaines. Examen normal. NFS :

1,2 million GR, 20 % Hb, 11 200 GB, 25 % PN, Plaquettes 300.000

Réticulocytes 0, 2 %

Moëlle 0 à 9 % d'érythroblastes.

Pas d'hémolyse. Radios thorax, squelette normales. Transfusion 1150 ml. Début corticothérapie à 1 an avec succès, avec Prednisone 4 mg/kg.

Montée lente de la réticulocytose 2 % au 15ème jour, 6 % au 25ème jour. Diminution progressive de la dose de 1 à 2 mg/jour jusqu'à 0,05 mg/kg/jour en discontinu 3 à 5 jours par semaine, pendant 7 ans. Guérison à 8 ans. Durée d'observation 12 ans. Taille 1,38 m (-1 DS). Poids 33,5 kg.

Cas n° 7

B... Jean-Louis, né à 8 mois 1/2. Deux autres enfants normaux. Grossesse normale. Accouchement par césarienne. PN 2000. Alimentation au sein. Paleur observée à deux mois. NFS :

700.000 GR

Transfusion tous les 3 mois jusqu'à diminution à 1 ou 2 millions de GR. Début de la Prednison en province jusqu'à 15 mois. 1 mg/kg. Efficacité partielle. Nouvelle tentative avec de l'hydrocortancyl. Coma et convulsions après arrêt du traitement. Accident de sevrage probable. Séquelles importantes avec retard psycho-moteur et hémiplégie. Hospitalisation à Saint-Louis à 3 ans 1/2. Examen normal. NFS :

1.380.000 GR, 4,5 g % Hb, 4 800 GB, 38 % PN, 2 % PE,

200.000 plaquettes.

Réticulocytes moins de 0,01 %

Moëlle 0,2 % d'érythroblastes

Pas d'hémolyse. Radios squelette normales. Non revu. Durée d'observation 3 ans 1/2.

Cas n° 8

D... Philippe, né le 13/3/1957 dans la Seine. Deux autres enfants normaux. Grossesse et accouchement normaux. PN 2650. Paleur observée à un mois. Vomissements. Stagnation pondérale nécessitant une hospitalisation aux Enfants Malades. Examen : paleur. Macrocéphalie avec fontanelle bombée faisant suspecter une hydrocéphalie, mais l'encéphalographie gazeuse ne montre qu'une dilatation modérée du ventricule latéral droit. NFS :

1,8 million de GR

Moëlle : hypoplasie de la lignée rouge.

Transfusions. Hospitalisation à Saint-Louis à 6 mois. Développement psychomoteur normal. NFS :

1,5 million GR, 30 % Hb, 17 600 GB, 47 % PN, 265.000 plaquettes

Réticulocytes 0,4 %

Moëlle absence d'érythroblastes.

Transfusions. Début de la corticothérapie. Prednison 1,5 mg/kg à 2 ans et 9 mois avec efficacité. Le traitement d'entretien a été intermittent, et mal suivi, nécessitant quelques transfusions, 5 litres. Guérison à 6 ans 1/2. A 13 ans, 1,46 m, 34 kg (N1). Durée d'observation 13 ans 1/2.

Cas n° 9

D... Claude, né le 27.6.1957 en Haute-Sapone. Antécédents familiaux normaux. Paleur observée à 6 mois, avec hépatomégalie et rachitisme. Première NFS :

1.850.000 GR

Début Prednisone à 7 mois avec succès pendant un mois. Rechute après arrêt du traitement conduisant à une splénectomie qui est inefficace. Transfusion. Hospitalisation à Saint-Louis à 4 ans 1/2.

Examen : retard psychomoteur. Foie normal. NFS :

3,6 million GR après transfusion, 3,5 g % Hb, 13.600 GB
65 % PN, 5 % PE, 400.000 plaquettes

Réticulocytes 0,2 %

Moëlle 5 % d'érythroblastes.

Pas de signe d'hémolyse. Radios squelette normales. Epreuve isotopique au fer 59

- 1) avant corticothérapie, aplasie érythropoïétique complète
- 2) après corticothérapie, 15 jours à 2,5 mg/kg de Prednisone, courbe normale avec même hyperplasie modérée, correspondant à une crise réticulocytaire atteignant 130.000 par mm³ au 8ème jour, puis 200.000 au 30ème jour.

Corticothérapie d'entretien 0,05 mg/kg/jour intermittente nécessitant quelques transfusions. A 13 ans, 1,50 m, 43 kg, puberté en cours, débilité moyenne, pas de guérison.

Cas n° 10

L... Anne-Marie, née le 15/5/1957 dans le Nord. Grossesse normale. Accouchement normal à 8 mois 1/2. PN 2540. Le frère et les parents sont normaux. Paleur progressivement croissante dès la naissance. Première NFS à un mois :

1,7 million GR, 8 400 GB, 9 % PN, 3 % PE, 49 % Hb.

Transfusions. Hospitalisation à Saint-Louis à 3 mois. Examen : paleur. Luxation congénitale de la hanche gauche. NFS :

1.260.000 GR, 4 g % Hb, 7 400 GB, 33 % PN, 13 % PE,
260.000 plaquettes

Réticulocytes : 0,001 % (1260)

Moëlle 1 % d'érythroblastes.

Début Prednisone 2 mg/kg pendant 16 jours. Echec du traitement. Une autre tentative sera faite avec 4 mg/kg, pendant 12 jours, sans succès. A 4 ans, accidents de transfusion avec hémolyse. Pas d'isoimmunisation retrouvée. Hémosidérose débutante. Traitement par la Desferrioxamine. Durée d'observation 13 ans. Hépatosplénomégalie importante. Pigmentation. Hypertrophie ventriculaire gauche Panhypopituitarisme. A 13 ans, 126 cm (- 3 DS) anémie persistante. Sang transfusé 44 litres environ.

Cas n° 11

S... Bernard, né le 3/6/1954. Famille normale. Grossesse et accouchement normaux. PN 3750. Première NFS à 6 mois lors d'une intervention pour fissure vélo-palatine. Hospitalisation aux Enfants Malades à 14 mois, pour hypotrophie et paleur. NFS :

1.170.000 GR, 35 % Hb, 5 600 GB, 37 % PN, plaquettes normales

Réticulocytes 0

Moëlle 4 % d'érythroblastes.

Transfusion. Traitement par de l'hydrocortisone, rapidement arrêté en raison d'une infection. Prednisone 1,5 mg/kg) 21 mois pendant 3 mois 1/2. Efficacité partielle avec diminution des transfusions. A 3 ans, hépatomégalie dure. Hospitalisation à Saint-Louis. Perfusion de plasma de polyglobuliques sans aucun effet. Hémosidérose. Leucopénie 1200 PN. Décès à 5 ans d'une septicémie à pyocyaniques par souillure d'un flacon de sang.

Cas n° 12

P... François. Famille normale. PN 3400. Paleur dès les premiers mois. Première NFS à 9 mois :

900.000 GR

Examen : hépatosplénomégalie. Pas de malformations, mais faciès dit "particulier". NFS :

1.150.000 GR, 6 500 GB, 40 % PN, 7 % PE, plaquettes normales

Réticulocytes 0

Moëlle 5 % d'érythroblastes

Prednisone 4 mg/kg/jour pendant 14 jours. Echec. Transfusion 2350 ml. Durée d'observation 1 ans et 4 mois.

Cas n° 13

D... Anne, née le 10/4/1958 à Paris. Première enfant. Grossesse et accouchement normaux. PN 3100. Alimentation au sein pendant six semaines puis alimentation mixte. Début à 2 mois par une hépatosplénomégalie, puis à 4 mois, anorexie, vomissements. Première NFS à 5 mois :

960.000 GR

Hospitalisation à Saint-Louis à 5 mois. Paleur. Hépasplénomégalie. Pas de malformation. NFS :

1.920.000 GR, 6,5 g % Hb, 2 600 GB, 44 % PN, 1 % PE, 210.000 plaquettes

Réticulocytes 1,3 % (24.000)

Moëlle lère, 21 % d'érythroblastes avec 3 % EB, 7 % EP, 11 % EA, les autres sont pauvres, 2 % d'érythroblastes.

Pas d'hémolyse. Les transfusions font diminuer l'hépatosplénomégalie. Début de la Prednisone à 8 mois 2,5 mg/kg. Efficacité. Entretien 0,05 mg/kg/jour. Rechute lors des tentatives d'arrêt après 3 et 6 mois

de traitement. Eosinophilie de 18 mois à 5 ans de 20 à 30 %. Guérison à 6 ans 1/2. A reçu 1165 ml de sang. Durée d'observation 12 ans. A 12 ans, début de puberté. 149 cm, 42 kg (Ne)

Cas n° 14

D... Claude, né le 7/3/1961. Frère du cas n° 13. Grossesse : hémorragie au 6ème mois traitée par de progestérone. Accouchement normal. PN 3480. Groupe A Rh -. Hospitalisation au 8ème jour pour étude systématique en raison de l'atteinte de la soeur. NFS :
3,1 million GR, 12,2 g % Hb, 8 000 GB, 15 % PN, 6 % PE,
380.000 plaquettes

Réticulocytes moins de ou égal à 1 %

Moëlle 0 à 11 % d'érythroblastes, lignée granuleuse normale 45 à 52 %

Accentuation progressive de l'anémie jusqu'à 2,2 millions de GR. Transfusions. Début de la Prednisone 4 mg/kg à l'âge de 1 mois 1/2 avec succès. A 2 mois, hospitalisation pour pneumopathie fébrile sous corticothérapie. Guérison sous antibiotiques, à 3 mois 1/2 nouvelle pneumopathie avec opacité diffuse. Décès malgré le traitement. Nécropsie. Alvéolite macrophagique fibrineuse infiltrée d'éléments plasmocytaires. La dernière NFS était normale :

4,2 millions GR, 14,5 g % Hb, 400 GB, 75 % PN

Cas n° 15

B... Daniel, né à terme le 10/12/1950 dans le Nord. 3ème enfant d'une fratrie de 9 bien portants. Grossesse et accouchement normaux. PN 3600. Ictère modéré au 2ème jour. Groupe O+. Paleur dès les premiers mois. Traitement Vitamines B 12. A 3 mois, hospitalisation pour défaillance cardio-respiratoire. Transfusions. Première NFS :

2 millions GR, 40 % Hb, 3 300 GB, 64 % PN, 20 % PE

Réticulocytes 0

Moëlle entre 0 et 8 % d'érythroblastes

Début de la cortisone à la dose de 1 mg/kg/jour en équivalent Prednisone pendant 1 mois. Echec. Transfusion tous les mois 45 litres au total. D'autres tentatives de corticothérapie avec Prednisone ont été faites à 6 et 11 ans. A 8 ans, l'hémosidérose devient importante. Le décès survient à 15 ans dans un tableau d'insuffisance médullaire globale par panhypopituitarisme par hémosidérose.

Cas n° 16

K... Yves, né le 6/8/1958 à Paris. Grossesse gemellaire normale. Accouchement à 8 mois 1/2. Le frère jumeau décède au 11ème jour des suites d'une hernie diaphragmatique opérée. Pas d'anémie. PN 2700. Début d'observation de la paleur à 1 mois. Transfusion. Première NFS :

2 millions GR, 4 g % Hb, 3 000 GB, 49 % PN, plaquettes normales

Réticulocytes 0

Moëlle 0 érythroblastes.

Prednisone 2 mg/kg. Echec. Transfusions toutes les semaines. Hospitalisation à Saint-Louis à 5 ans. Hémosidérose. Hépatomégalie. Pigmentation. Iso immunisation avec présence de leuco agglutinine. Transfusion avec des globules lavés. Desferrioxamine. A reçu 58 litres de sang à 12 ans. Anémie persistante. Hémosidérose sévère majorée par l'inefficacité partielle des transfusions.

Cas n° 17

G... Jacques, né à 8 mois le 5/7/1959. Grossesse et accouchement normaux. Fratrie normale. Paleur dès la naissance. Première NFS à 6 mois :

2,4 millions GR

Hospitalisation à 1 an 1/2 aux Enfants Malades. Paleur. Pas de malformations. Pôle inférieur de rate. NFS :

2.080.000 GR, 5 g % Hb, 1 400 GB, 10 % PN, 130.000 plaquettes

Réticulocytes 0,7 %

Moëlle 20 à 30 % d'érythroblastes avec arrêt de maturation aux érythroblastes polychromatophiles.

Maladie de Fanconi évoquée en raison de la pancytopénie. Radios squelette et UIV normales. Prednisone 3 mg/kg avec succès. Les globules rouges passent de 2 à 4,5 millions en un mois. Traitement d'entretien 0,1 mg/kg/jour pendant 2 ans 1/2. Guérison à 4 ans. Aucune transfusion. Durée d'observation 10 ans. Guérison persistante.

Cas n° 18

P... Giuliana, née le 19/9/1960 à Milan. Parents et un frère bien portants. Grossesse et accouchement à 8 mois 1/2 normaux. PN 2700. Alimentation au sein. Groupe B+. Paleur dès 2 mois. Suivie en Italie. Transfusion. Vitamines B 12. Hospitalisation à Saint-Louis à 2 ans. 11,5 kg. Pigmentation. Foie et rate non palpables. Pas de malformations. NFS :

3.200.000 GR, 10,5 g % Hb, 7 000 GB, 58 % PN, 3 % PE, 380.000 plaquettes

Réticulocytes 0

Moëlle 0,2 % d'érythroblastes

A reçu 2850 ml en 2 ans. Pas d'hémolyse. Radios squelette normales. Traitement corticoïde conseillé. Evolution non connue.

Cas n° 19

K... Bruno, né à terme le 23/6/1964 dans le Nord. Enfant unique. Parents bien portants. Grossesse et accouchement normaux. PN 3000. Groupe A+. A 5 mois, hypotrophie progressive. Première NFS à 1 an :

1.370.000 GR

Hospitalisation à Lille à 14 mois. Prednisone 2 mg/kg/jour avec succès pendant 1 mois. Rechute après l'arrêt. Reprise du traitement avec la même efficacité. Hospitalisation à Saint-Louis à 3 ans. Examen normal. Pas d'anémie en traitement sous corticoïde depuis 2 mois. NFS :

4,2 millions GR, 11 g % Hb, 5 200 GB, 38 % PN, 6 % PE,
180.000 plaquettes
Réticulocytes 1,2 %
Moëlle 10 et 21 % d'arythroblastes

Arrêt du traitement pour faire une épreuve isotopique au fer 59, qui montre une hémolyse précoce discrète 3 % et une incorporation du fer normale 68 %. Le chiffre d'érythroblastes qui était de 0 % un mois avant n'est pas connu au moment de l'épreuve. Durée d'observation 3 ans 1/2.

Cas n° 20

J... Patrick, né à 8 mois 1 semaine le 28/6/1964 en Seine-et-Oise. Grossesse et accouchement normaux. Deux soeurs bien portantes. PN 2700. Paleur observée dès le 5ème jour de la vie. Première NFS :

2,4 millions GR, 13 000 GB, 43 % PN, plaquettes normales.
Réticulocytes 0,1 %
Moëlle 0 à 30 % d'érythroblastes

Transfusion. Consultation Saint-Louis. Examen normal. Prednisone 2,5 mg/kg à 3 mois pendant 3 mois. Echec. Transfusion. A 7 mois, 2ème tentative. Prednisone 2 mg/kg sans succès. Chocs transfusionnels. Absence d'agglutinine irrégulières. Hospitalisation à 6 ans à Saint-Louis. Epreuve isotopique au Chrome 51. Anémie persistante. Hépatomégalie fer sérique 300 gamma coefficient de saturation 95 %. Retard statuo-pondéral. A reçu 20 litres de sang. Petite hémolyse. Durée d'observation 6 ans.

Cas n° 21

V... Viviane, née le 31/5/1966. Terme et poids de naissance inconnus. Paleur dès le 2ème mois. Première NFS :

1,3 million GR
Réticulopénie.

Hospitalisation à l'Hôpital d'Argenteuil pour transfusion. A 4 mois, hospitalisation à Saint-Louis. Hypotrophie 4800 g, 57 cm. Retard psycho-moteur. Microcéphalie. Pli palmaire médian à droite. Oreilles implantées basses. NFS :

2,1 millions GR, 7 g % Hb, 5 600 GB, 26 % PN, 380.000 plaquettes
Réticulocytes 0,1 %
Moëlle 0 érythroblastes

Prednisone 1, puis 2 mg, puis 3 mg/kg pendant 40 jours. Crise réticulocytaire 6,5 % au bout d'un mois avec réponse médullaire 17 % d'érythroblastes au 13ème jour. Traitement d'entretien 0,1 mg/kg/jour.

Normalisation sous corticothérapie avec cependant un chiffre de globules rouges entre 3,2 et 3,8 millions. Enquête étiologique de l'encéphalopathie négative. Caryotype normal. Chromatographie acides aminés. Augmentation globale de l'histidine, glycine, acide glutamique. Quotient de développement à 30. Début de la marche à 4 ans 1/2. 90 cm, 11,6 kg (- 3 DS). Durée d'observation 4 ans.

Cas n° 22

D... Laurent, né à 8 mois le 25/10/1966. Grossesse et accouchement normaux. PN 2470. Alimentation au sein. Ictère du 2° jour fugace. Parents normaux, mais une soeur aurait eu une anémie à 11 mois au cours d'une grippe. Première NFS à 1 mois :

1,9 million GR, 6 200 GB, 12 % PN

Trois transfusions. A 2 mois, consultation Saint-Louis. Examen : foie et rate non palpables. Hernie inguinale droite. Hypospadias ballanique. NFS :

2 millions GR, 4 g % Hb, 11 100 GB, 23 % PN, 1 % PE,
200.000 plaquettes

Réticulocytes 0

Moëlle 0 érythroblastes. Autres lignées normales.

Pas d'hémolyse. Prednisone 3 mg/kg, puis 4 mg/kg pendant 40 jours. Echec. Arrêt du traitement. A 7 mois, syndrome hémorragique et infectieux en rapport avec une thrombopénie (50.000 plaquettes) et une agranulocytose cyclique (0 PN) toutes les 3 semaines. Le décès survient dans un tableau d'insuffisance médullaire par septicémie. La corticothérapie et les androgènes sont inefficaces. Transfusions reçues 1100 ml. Pas de signes d'hémosidérose. Problème diagnostique avec la maladie de Fanconi, malgré le début aussi précoce.

Cas n° 23

G. Jean-Philippe, né à 8 mois le 13/6/1967, dans l'Aisne. Quatre autres enfants normaux. Grossesse et accouchement normaux. PN 2560. Paleur observée à 1 mois. Hypotrophie. Hospitalisation à Beauvais. Première NFS :

1.400.000 GR, 7 200 GB, 40 % PN

Transfusion. A 2 mois, hospitalisation à Saint-Louis. Paleur. Pôle inférieur de rate. Hypotrophie. Malformations : anomalies des pouces avec trois phalanges implantés sur la même ligne que les autres doigts. NFS :

4,5 millions GR, 13,5 g % Hb, 7 200 GB, 22 % PN, 6 % PE,
350.000 plaquettes

Réticulocytes 0,3 %

Moëlle 0 érythroblaste

Radios UIV normales. Caryotype normal. Test de charge au tryptophane normal. Début du traitement à 2 mois. Prednisone 3 mg/kg pendant 21 jours. Echec. Evolution. Retard moteur mais bonne acquisition. Deuxième tentative de traitement. Hydrocortisone 10 mg/kg sans succès. Durée d'observation 3 mois. A reçu 6 litres de sang. Foie de deux travers de doigt. A 3 ans. 8830 g, 78 cm. Retard staturo-pondéral (- 4DS)

Cas n° 24

C... Michel, né à terme le 4/9/1968. Grossesse et accouchement normaux. Six autres enfants normaux. Père d'origine italienne. Ictère néonatal discret. Début à 3 semaines : paleur. Première NFS à 2 mois :

1,4 million GR

Transfusion à Saint-Nazaire. Hospitalisation à Saint-Louis à 4 mois.

Paleur. Pôle inférieur de rate. Foie en augmentation modérée. NFS :

1,9 million GR, 6 g %Hb 7 000 GB, 27 % PN, 12 % PE,
700.000 plaquettes

Réticulocytes 0

Moëlle 2 à 4 % d'érythroblastes

Pas d'hémolyse. Immunohématologie négative. Début du traitement.

Prednisone 2 mg/kg à 2 mois. Réticulocytes 4 % au 7ème jour. Entre-

tien 0,2 mg/kg. Durée d'observation 1 an 1/2. Normalisation 3,1 à

3,4 millions sous corticothérapie. A 1 an et 1/2, poids 10500 g,

taille 76 cm 1/2 (- 1 DS)

Cas n° 25

D... Magali, née à 33 semaines le 9/9/1968 dans la Somme. Soeur prématurée décédée au 2ème jour. Soeur de 5 ans bien portante. PN 2220. Paleur observée à 1 mois. NFS :

2 millions GR

Hospitalisation à 4 mois à Saint-Louis. Hypotrophie. Malformation : faciès particulier avec aplatissement de la racine du nez, rétrognathisme, absence de lobules de l'oreille, arachnodactylie avec pouce droit implanté haut et atrophique à trois phalanges ; atrophie éminence thénar fente vélo-palatine totale bilatérale. NFS :

1.000.000 GR, 4,3 g %Hb, 11 400 GB, 40 % PN, 400.000
plaquettes

Réticulocytes 0,1 %

Moëlle 1 % d'érythroblastes

Début du traitement Prednisone à 7 mois 2,5 mg/kg avec succès. 5 %

de réticulocytes au 6ème jour. Le traitement d'entretien à la dose de 0,15 mg/kg stabilise la NFS entre 3,1 et 3,8 millions GR. Durée d'observation 1 an 3/4.

Cas n° 26

R... Edith, née à terme le 8/1/1970 dans l'Indre. Quatre soeurs et un frère bien portants. Grossesse et accouchement normaux. Alimentation au sein pendant 2 mois, puis mixte. Paleur constatée à 2 mois 1/2 lors d'une rhinopharyngite. Première NFS :

1,4 million GR

Hospitalisation à Vierzon. Transfusions. Neutropénie et thrombopénie

à 80.000 transitoires. Hospitalisation à 3 mois à Saint-Louis. Hypo-

trophie. Développement psychomoteur normal. Faciès : épicanthus

hypertélorisme. Pas de malformations. Radios squelette normales. NFS :

2,7 millions GR, 7,5 g % Hb, 3 400 GB, 23 % PN, 1 % PE,
180.000 plaquettes

Réticulocytes 0

Moëlle 1,5 % d'érythroblastes

Spontanément, pendant la période d'observation, 4 % de réticulocytes, et 45 % d'érythroblastes, mais l'érythroblastopénie à 2, puis 3 % se confirme. Début du traitement : Prednisone à 4 mois 2 mg/kg/jour avec succès, 5 % de réticulocytes au 6ème jour, mais diminution à 0,5 % et reprise 5 à 6 % au 21ème jour. Dans la moëlle 42 à 33 % d'érythroblastes. Traitement d'entretien 0,1 mg/kg avec normalisation complète 4,4 millions GR. Durée d'observation 7 mois 1/2.

Chapitre III

ETUDE D'ENSEMBLE DES OBSERVATIONS

Cette étude confirme la plupart des constatations faites en 1961 par Diamond (17), et par les auteurs des autres publications (11) (14). Quelques différences sont à noter ; elles portent essentiellement sur l'âge du début de survenue, la fréquence des malformations, et les anomalies hématologiques.

1. Les circonstances d'apparition (Tableau I)

Le sexe

L'anémie de Blackfan-Diamond atteint les deux sexes classiquement un peu plus souvent les filles que les garçons, mais 17 garçons contre 9 filles dans cette série.

La race

Elle a été décrite dans toutes les races : noire, (23) (51), jaune (112), etc... (53)

Le groupe sanguin

Son étude ne montre aucune incidence. En particulier, il n'y a pas d'iso-immunisation foeto-maternelle.

La grossesse

Est le plus souvent normale. Lorsque des anomalies surviennent, elles sont diverses et peu importantes : hémorragie utérine dans les cas n° 5 et 14.

Le poids de naissance

Il est à noter le faible poids de naissance chez des enfants présumés nés à terme. Sur 26 naissances, il n'y a que 3 accouchements à 8 mois 1/2, et 2 à 8 mois. Le poids moyen est de 3 kg pour les garçons et de 2820 g pour les filles.

Le caractère familial

Est plus intéressant à considérer. Le plus souvent, aucune notion familiale n'est retrouvée. Cependant, étant donné la rareté de la maladie, l'existence de forme familiale ne peut être due au hasard. Allen et Diamond (3) le signalent déjà cinq fois. Burgert une fois (14). Aase une fois avec anomalie des pouces (1). Dans notre série (cas n° 13 et 14), un frère et une soeur ont eu une forme évidente. La soeur du cas n° 4 a eu une érythroblastopénie transitoire au cours d'un épisode infectieux.

En fait, la fréquence d'une atteinte discrète, voire latente, que l'on ne mettrait en évidence que par une étude isotopique de l'érythropoïèse est difficile à apprécier, car aucune étude n'a été faite. Lorsque des NFS ont été faites, elles étaient normales.

L'âge de début

Est difficile à apprécier, car c'est habituellement lorsque la paleur est évidente que l'attention est attirée. Dans tous les cas, la paleur a été révélatrice, associée onze fois à une hypotrophie et trois fois à des troubles digestifs (vomissements, refus de boire ...)

L'anémie est dépistée plus précocement qu'autrefois. Entre les premiers jours de la vie, et 6 mois, dans tous les cas. Sept fois avant 10 jours, seize fois avant un mois, soit en moyenne vers 2 mois.

Cela tient à la meilleure surveillance des nourrissons et à la pratique systématique de NFS lorsqu'un enfant est hospitalisé.

Il n'y a pas de début tardif dans cette série, ce qui faisait distinguer à Allen et Diamond trois groupes de 1 à 6 mois, de 9 à 10 mois, et de 2 ans 1/2 à 3 ans sauf un seul cas, non retenu dans l'étude, est rapporté dans les formes limites car il pose des problèmes plus théoriques que pratiques.

La survenue très précoce de l'anémie constatée le 5ème jour pour les cas n° 5 et 20 a déjà été signalée par Hyatt (50). Ce fait plaide en faveur d'une anomalie congénitale car aucune hémolyse, hémorragie, lors des premiers jours ne peut l'expliquer.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Tableau I

+ Non connu.

Cas n°	Sexe	Poids Naiss.	Famille	Age de début	Malformations - Anomalies
1	F	3750	N	6 mois	0
2	M	3000	N	2 mois	0
3	F	3200	N	6 mois	0
4	M	4250	Erythro- blastopénie transitoire	6 mois	0
5	F	2670	N	5 jours	0
6	M	2800	N	1 mois	0
7	M	2000	N	2 mois	0
8	M	2650	N	1 mois	0
9	M	+	+	6 mois	0
10	F	2540	N	Premiers jours	Luxation congénitale de la hanche
11	M	3750	N	6 mois	Fente vélo-palatine
12	M	3400	N	Premiers mois	0
13	F	3100	Frère atteint	Premiers jours	Hépatosplénomégalie varia- ble avec l'anémie
14	M	3480	Soeur atteinte	36 heu- res	0
15	M	3100	N	1 mois	0
16	M	2700	Frère jum. déc. malf. div.	1 mois	0
17	M	2500	N	10° jour	0
18	F	2700	N	2 mois	0
19	M	3000	N	5 mois	0
20	M	2700	N	5° jour	0
21	F	+	N	1 mois	Retard psycho-moteur
22	M	2470	N	1 mois	Hypospadias
23	M	2650	N	1 mois	Pouce avec trois phalanges
24	M	+	N	21° jour	0
25	F	2200	Soeur déc. prém.	1 mois	Faciès particulier-pouce trois phalanges-fente vélo-palatine
26	F	2800	N	2mois1/2	0

2. L'examen clinique au début

Confirme les données déjà connues. (Tableau II)

La paleur

Est constatée parfois associée à une hépatomégalie quatre fois, et à une splénomégalie trois fois. L'hépasplénomégalie régresse après transfusion puis réapparaît lorsque l'anémie redevient importante (cas n° 13).

La tolérance

Est bonne malgré des taux très bas d'hémoglobine 3 à 4 g % ml habituellement. Il n'y a pas de signes de défaillance cardiaque sauf une fois (cas n° 10). Le volume du coeur est augmenté comme au cours de toute anémie chronique.

L'hypotrophie staturopondérale

Est importante, surtout chez les enfants de petit poids de naissance. Il n'y a parfois qu'une stagnation pondérale, voire une croissance normale, mais la précocité du diagnostic a empêché un retentissement important.

L'existence de malformations

Associées, dépasse la fréquence attendue par association fortuite surtout pour certaines d'entre elles. Dans cinq observations, il y a des malformations :

- luxation congénitale de la hanche (cas n° 10)
- fente vélo-palatine deux fois (cas n° 11 et 25)
- hypospadias (cas n° 22)
- anomalies des pouces avec trois phalanges et implantation basse deux fois (cas n° 23 et 25).

Les trois premières malformations sont très fréquentes chez l'enfant et non signalées dans les autres publications. Par contre, l'anomalie des pouces - soit surnuméraire, soit à trois phalanges - a été rapportée deux fois par Allen et Diamond (3) et une fois par Aase (1) chez un frère et une soeur ; également une fois par Sjolin (101).

Il n'existe pas de malformation viscérale, pas de cardiopathie malformative, ou d'anomalies abdominale ni rénale. A ces malformations, il peut être ajouté une encéphalopathie profonde d'étiologie indéterminée.

SIGNES CLINIQUES INITIAUX

Cas	Paleur	Troubles digestifs	Hypotrophie	Hépatou-splénomégalie	Date survenue
1	+		+		6 mois
2	+	+	+	Foie	2 mois
3	+				6 mois
4	+				6 mois
5	+		+		prem. jours
6	+			Rate	1 mois
7	+				2 mois
8	+	+	+		1 mois
9	+			Foie	6 mois
10	+				1 mois
11	+		+		6 mois
12	+			Foie-Rate	2 mois
13	+	+		Foie-Rate	2 mois
14	+				prem. jours
15	+				1 mois
16	+				1 mois
17	+				prem; jours
18	+				2 mois
19	+		+		5 mois
20	+				prem. jours
21	+		+		2 mois
22	+		+		prem. jours
23	+		+		1 mois
24	+				3 semaines
25	+				1 mois
26	+		+		2 mois 1/2

Tableau II

3. L'hématologie initiale révèle les faits suivants : (Tableau III)

. L'anémie est toujours normochrome et normocytaire si l'on tient compte des variations physiologiques dues à l'âge de l'enfant.

. La première NFS donne un chiffre de globules rouges souvent très bas (600.000 GR pour le cas n° 18). Dans tous les cas inférieurs à 2 millions, sauf l'observation n° 20 et l'observation n° 14 dépistées très tôt par NFS systématique. Le taux d'hémoglobine est compris entre 3 et 5 g % ml dans la plupart des cas.

. Le chiffre des globules blancs est normal, sauf dans 3 cas où il existe une hyperleucocytose supérieure à 14 000 (cas n° 2, 8 et 25). A l'inverse, une leucopénie inférieure à 3 000 GB transitoire a été constatée deux fois dans les premières semaines d'évolution (cas n° 10, 17). La neutropénie a atteint des chiffres extrêmes de 640, 600, 750 PN par mm³. Le diagnostic avec la maladie de Fanconi se pose, mais le médullogramme a montré une lignée granuleuse normale dans ces cas.

. Une éosinophilie importante déjà signalée (14) (66) a été constatée sept fois (cas n° 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14) sans qu'il y ait de cause allergique ou parasitaire pour l'expliquer.

. Le taux des plaquettes est normal. Dans l'observation n° 26 une thrombopénie transitoire à 80.000 associée à une neutropénie a disparu en une semaine. Une hyperplaquettose supérieure à 400.000, atteignant 750.000 a été notée trois fois (cas n° 5, 24, 25).

. Le médullogramme est toujours d'une richesse cellulaire globale normale. Il n'y a pas d'anomalies des lignées granulocytaires et mégacaryocytaires. Ceci a été confirmé neuf fois par des biopsies médullaires. Le pourcentage, en raison de l'absence de lignée rouge, est modifié avec cependant un taux d'élément non myéloïde légèrement supérieur à la normale.

La distribution en trois types, selon la richesse ou l'existence d'un trouble de la maturation de la lignée rouge a paru artificielle. (11) Au cours de l'évolution, aucun des cas n'avait une lignée rouge quantitativement normale. Il existe parfois, au début, une période pendant laquelle l'érythroblastose est oscillante comme par exemple l'observation n° 26. Puis, l'érythroblastopénie se confirme ; ceci a été constaté trois fois. De plus, il faut insister sur la difficulté des médullogrammes chez les nourrissons, et l'on connaît la variation des résultats des examens faits en des lieux différents.

Dans tous les cas des 26 observations, l'érythroblastopénie s'est confirmée au début, sauf dans le cas n° 17. Ultérieurement,

HEMATOLOGIE INITIALE

Cas n°	Age NFS	G.R. mill.	Hb %	Réticu- locytes %	Erythroblas- tes médul- laires %	G.B.	P.N.	Plaquettes
1	7 mois	2	20	- de 0,05	7	9000	24	N
2	2 m.1/2	1,3	35	0	0	19000	19	+
3	7 mois	1,1	30	- de 0,05	2 à 15	6000	30	N
4	16mois	0,97	+	- de 1	2	4200	77	N
5	5° jour	1,2	+	- de 2	4 à 7	8000	60	>400 000
6	1 mois	1,2	20	0,2	0 à 9	11200	25	N
7	2 mois	0,7	2,5g	- de 0,02	0,2	4800	38	N
8	1 mois	1,8	4,5g	0,4	0	17600	47	N
9	6 mois	1,85	+	0,2	5	4800	53	N
10	1 mois	1,7	4 g	0,002	1	7400	13	N
11	6 mois	0,9	35	0	4	5600	33	N
12	9 mois	0,9	3 g	0	5	6500	40	N
13	4m.1/2	0,96	3 g	0,5	2 à 7	2850	25	N
14	2 jours	3,8	14g	0,2	5 à 11	8200	8	N
15	3 mois	2	5 g	0	0 à 5	3300	54	N
16	1 mois	-de2	4g	0	0	3000	49	N
17	6 mois	2,4	6g	0,7	20 à 30 blocage EP	1400	10	N
18	2 mois	0,6	4g	0,4	0,1	6000	32	N
19	1 an	1,3	3,5g	- de 1	0	6800	48	N
20	5° jour	2,4	7g	0,1	0 à 3	13600	43	N
21	2 mois	1,3	3,5g	0,1	0	5600	26	N
22	1 mois	1,9	29	0	0	6200	12	N
23	2 mois	1,48	4 g	- de 0,3	0 à 2	7200	40	N
24	2 mois	1,4	4 g	0,5	4	7000	27	> 600 000
25	1 mois	2	7,8	0,1	0 à 3	14500	21	>400 000
26	2ml/2	1,4	4 g	0	0 à 5	10300	26	N

Tableau III

elle est apparue. Quant à l'existence d'un trouble qualitatif de l'érythropoïèse, il est difficile de l'évoquer en raison de la rareté des érythroblastes, qui rend illusoire l'étude d'un pourcentage des différents éléments érythroblastiques. Il y a toutefois assez peu d'érythroblastes polychromatophiles. Le pourcentage global d'érythroblastes varie de 0 à 15 % avec une moyenne de 4 %. Il n'a pas été constaté d'anomalies morphologiques des érythroblastes.

Les variations que l'on peut rencontrer dans l'étude de la moëlle doivent inciter à répéter cet examen s'il n'y a pas concordance avec le diagnostic d'anémie arégénérative. C'est dire l'importance de la réticulopénie qui, au cours d'une anémie profonde, oriente vers l'origine médullaire de cette anémie.

La réticulopénie est constante. Elle est profonde, inférieure à 1 %, c'est-à-dire inférieure à 20.000 réticulocytes/mm³ le plus souvent. Elle est persistante, malgré les variations médullaires ; c'est donc sur elle que l'on se fondera pour étudier l'effet du traitement.

Les autres examens hématologiques n'apportent aucun élément orientant l'étiologie :

- il n'y a pas de signe d'hémolyse. La bilirubine, le fer sérique avant transfusion sont normaux.
- l'autohémolyse, la résistance globulaire sont normaux.

. L'étude de la durée de vie des hématies en autotransfusion n'a pas pu être pratiquée, l'anémie étant trop importante.

. La recherche d'un déficit enzymatique et l'étude de l'hémoglobine a été négative. L'augmentation de l'hémoglobine foetale constatée dans certains cas de maladie de Fanconi (Shahidi et coll. (99)) n'a pas été retrouvée dans l'anémie de Blackfan-Diamond, à l'exception de l'observation n° 19 qui avait 5 % d'hémoglobine foetale à 18 mois.

. La recherche des sidéroblastes a été négative lorsqu'elle a été effectuée (deux fois seulement).

. L'étude de la production médullaire par le fer 59 confirme l'absence de production avec incorporation globulaire nulle et accumulation de fer vers les réserves. L'épreuve se normalise si le sujet est sensible à la corticothérapie - ceci a été fait dans l'observation n° 9 -. Dans l'observation n° 5, l'épreuve a été faite en période de rémission spontanée, trois mois après l'arrêt de la corticothérapie. Les globules rouges étaient stabilisés à 3 millions. L'épreuve a confirmé qu'il existait une discrète érythropénie avec lenteur d'incorporation. Ceci confirme le caractère imparfait de la guérison, et laisse

prévoir la possibilité d'une rechute si une agression survient, et nécessite une augmentation des besoins. La production médullaire est au maximum de ses possibilités et ne peut compenser des pertes accrues.

4. Les autres examens complémentaires

Sont surtout orientés vers la recherche d'une étiologie.

- l'épreuve de charge en tryptophane, afin de mettre en évidence un trouble du métabolisme du tryptophane décrit par Altman et Miller (4), a été normale lorsqu'elle a été pratiquée.

- la recherche d'une tumeur thymique, contrairement à chez l'adulte (Dumont) (29) a toujours été négative.

- la radiographie du squelette, l'uurographie intraveineuse faites dans les cas avec malformations sont normales en dehors des anomalies déjà signalées.

- le caryotype par étude des lymphocytes est normal : observations n° 5, 25.

- aucune étude de l'érythropoïétine n'a été faite dans ce travail. Une transfusion de plasma de polyglobuline a été inefficace dans l'observation n° 11.

En définitive, aucun élément nouveau concernant la compréhension du trouble de l'érythropoïèse n'a été apporté au cours des dernières années.

L'étude des érythroblastes en immunofluorescence, les techniques plus fines immunologiques, et l'étude du caryotype des érythroblastes permettent d'espérer des progrès sensibles.

2ème PartieEVOLUTION

Sur les vingt six observations , vingt deux ont pu être suivies de façon prolongée . Le cas n° 18 a été perdu de vue .

Chapitre IEvolution spontanée

Trois observations des plus anciennes , n° 1 , 2 et 3 n'ont pas été traitées par la corticothérapie , et ont donc été retirées de l'étude , ce qui correspond à l'évolution spontanée . Sur ces trois cas , deux sont décédés par abandon des transfusions , soit en raison des difficultés techniques par exemple cas n° 2 , soit parce que l'enfant n'a pas été transfusé suffisamment (cas n° 1) . Ces deux décès ne sont plus concevables à notre époque . La troisième observation a guéri , spontanément à l'âge de 2 ans , et est tout à fait normale après 12 ans 1/2 d'observation .

C'est l'étude de l'évolution traitée qui sera envisagée :

Chapitre IIEvolution traitée à court terme (Tableau IV)

Les vingt deux observations restantes ont toutes été traitées par la corticothérapie . Une ou plusieurs cures ont été faites dans certains cas . C'est le résultat de la première tentative qui est envisagé ici . Mais dans aucun cas les résultats n'ont été différents quelle que soit la date du traitement .

a) Modalité du traitement

Les corticoïdes utilisés ont été la cortisone pour les premiers cas trois fois , la Bétaméthasone deux fois , la Prednisone dix sept fois .

Les doses exprimées en équivalent de prednisone sont à peu près semblables dans tous les cas .

Le traitement d'attaque était de 1 à 4 mg/kg/jour donné tous les jours. Lorsque le résultat était défavorable avec 1 mg, une autre cure était faite avec 2, puis 3 mg/kg/jour.

Le traitement a été poursuivi aux doses fortes pendant 6 mois dans un cas sans plus de succès.

Habituellement, il n'a pas dépassé 30 à 40 jours.

Aucune réponse favorable n'est survenue au-delà de 3 semaines de traitement d'attaque.

Les résultats sont appréciés sur les critères d'efficacité suivants :

- crise réticulocytaire : les réticulocytes, voisins de zéro avant traitement atteignent 5 à 7 % (150 à 250.000 par mm³) le plus souvent vers le 6/8^e jour. Parfois, cette montée est progressive, voire oscillante et retardée vers le 21^e jour comme par exemple dans le cas n° 26.

- l'augmentation de l'érythroblastose médullaire précède la réticulocytose. Elle est plus variable, parfois discrète, 15 à 20 %, parfois importante atteignant 45 %. Elle permet surtout de dépister les rechutes lors de la diminution progressive du traitement car on ne peut compter sur la réticulocytose qui est redevenue normale ou basse.

- l'augmentation des globules rouges est un critère essentiel, mais plus tardif. Le plus souvent, cette augmentation est modérée car le taux définitif d'hémoglobine et de globules rouges ne dépasse guère 10-11 g et 3,5 millions en cas d'efficacité. C'est la stabilisation de ces chiffres qui permet d'affirmer la valeur du traitement. La rechute est annoncée par la diminution progressive de ces chiffres avec des difficultés d'appréciation dans les zones limites car il peut exister des variations d'un examen à un autre. C'est dire la valeur du médullogramme avec réapparition d'une érythroblastopénie franche en cas de rechute.

b) Résultats

En fonction de ces critères, les résultats ont été classés en trois groupes :

- favorable avec réponse réticulocytaire franche, NFS normalisée ou presque mais en tout cas ne nécessitant plus de transfusions.

- partiel avec réponse réticulocytaire absente ou discrète 1 ou 2 %, amélioration incomplète de la NFS nécessitant des transfusions moins fréquentes.

- nul avec absence de réticulocytose, aucune modification de la NFS sans modification des transfusions.

EVOLUTION A COURT TERME SOUS CORTICOTHERAPIE

	Age début traitement	Ancienneté maladie	Produit utilisé	Dose d'attaque mg/kg/jr	Anomalies Malfor- mations	Résultats
4	3 ans	2 ans 1/2	Cortisone	10	0	Partiel
5	4 ans 1/2	4 ans 1/2	Cortisone	3	0	Favorable
	1 an	1 an	Prednisone	4	0	Favorable
	15 mois	13 mois	Prednisone	1	0	Partiel
	33 mois	32 mois	Prednisone	1,5	0	Favorable
	4 ans 1/2	4 ans	Prednisone	4	0	Favorable
	4 ans 1/2	4 ans 1/2	Prednisone	2	+	Nul
	21 mois	15 mois	Prednisone	1,5	+	Partiel
2	15 mois	1 an	Prednisone	4	0	Nul
3	8 mois	8 mois	Prednisone	2,5	0	Favorable
4	1 mois 1/2	1 mois 1/2	Prednisone	4	0	Favorable
	18 mois	17 mois	Cortisone	2,5	0	Partiel
	1 an	11 mois	Prednisone	2	0	Nul
7	18 mois	18 mois	Prednisone	3	0	Favorable
0	14 mois	9 mois	Prednisone	3	0	Favorable
	3 mois	3 mois	Prednisone	2,5	0	Nul
	4 mois	3 mois	Prednisone	1	+	Favorable
	2 mois	1 mois	Prednisone	3	+	Nul
	2 mois	1 mois	Prednisone	3	+	Nul
	4 mois	3 mois 1/2	Betaméthasone	2	0	Favorable
	7 mois	6 mois	Betaméthasone	2,5	+	Favorable
5	4 mois	1 mois 1/2	Prednisone	2	0	Favorable

TABLEAU IV

1/ Effet favorable

La corticothérapie a été efficace douze fois sur vingt deux dans l'immédiat, soit dans 55 % des cas. Ce sont les cas n° 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 19, 21, 24, 25, 26. Les doses efficaces ont été de 1 mg à 4 mg/kg/jour de Prednisone. Les résultats ont persisté après diminution progressive des doses. Il s'agit de cinq filles, et de sept garçons. Le poids de naissance n'est pas supérieur à la moyenne d'ensemble. Il y a deux observations (n° 25 et 21) avec des malformations. La forme familiale (cas n° 13 et 14) a été favorable. Le traitement a été commencé entre 1 et 56 mois soit une moyenne de 19 mois.

2/ Effet partiel

Ce résultat est survenu quatre fois (cas n° 4, 7, 11, 15) soit dans 18 % des cas. Le traitement d'attaque a été de 1,5 à 2 mg/kg/jour de Prednisone. Ces résultats ne pouvant persister que si les doses du traitement d'attaque étaient maintenues. Le gain étant minime, et parfois éphémère, le traitement a été interrompu après un à six mois de traitement.

La poursuite d'une corticothérapie à haute dose faisait courir trop de risques infectieux et endocriniens chez l'enfant.

3/ Effet nul

Dans six cas (n° 10, 12, 16, 20, 22, 23) aucun effet n'a été obtenu. Il s'agit d'une fille et de cinq garçons. Dans ce groupe, il y a un nombre important de malformations (trois).

La corticothérapie a été faite à 2 à 4 mg/kg/jour de Prednisone pendant une durée de 14, 16, 21, 40, 90 jours. D'autres tentatives ont été faites également sans succès dans les cas où le traitement avait été un peu court.

L'âge de début du traitement se situe entre 2 et 54 mois, soit une moyenne de 14 mois.

4/ Résultats d'ensemble

En définitive de l'action immédiate de la corticothérapie, on peut tirer les conclusions suivantes :

La corticothérapie est efficace ou non quel que soit le corticoïde utilisé, si on utilise des doses équivalentes, en mg/kg/jour, de Prednisone. Les doses efficaces se situent entre 1 et 3 mg. Une seule fois, un résultat partiel qui ne peut être maintenu, a été obtenu avec 4 mg. L'augmentation des doses n'améliore pas les résultats.

Deux notions en contradiction avec ce qui avait été dit

EVOLUTION IMMEDIATE SOUS CORTICOTHERAPIE

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage
Favorables	12	55
Partiels	4	18
Nuls	6	27
Total	22	100

RESULTATS EN FONCTION DE L'AGE DE L'ENFANT AU DEBUT
DU TRAITEMENT

	Agés limites en mois	Moyenne (mois)
Favorables	Entre 1 et 56	19 mois
Nuls et partiels	Entre 2 et 54	14 mois

RESULTATS EN FONCTION DE L'ASSOCIATION A UNE ANOMALIE

	Sans malformations	Avec malformations
Favorables	10	2
Nuls et partiels	6	4
TOTAL	16	6

TABLEAU V

antérieurement, J. Bernard et coll (11), Allen-Diamond (3) ont un intérêt pronostic :

- la première est qu'il n'y a pas de différence entre l'efficacité ou non du traitement en fonction de l'âge de début du traitement (Cf. Tableau V). Ceci tient probablement à l'âge de révélation plus précoce dans cette série, qui ne permet pas aux cas guérissant précocement de modifier les résultats par un biais de sélection.

- la deuxième notion concerne le plus mauvais pronostic lorsqu'il existe une malformation (Cf. tableau). Le traitement est efficace deux fois sur trois lorsqu'il n'y a pas de malformations contre une fois sur trois lorsqu'il y en a. Mais l'existence de malformations n'est pas un obstacle absolu à l'efficacité du traitement.

Chapitre III

Evolution à long terme (Tableau VI)

Les vingt deux observations ont été suivies de façon prolongée dans la plupart des cas, deux fois vingt ans et plus, dix fois plus de dix ans.

a) Modalités du traitement d'entretien

Lorsque la corticothérapie est efficace, elle est diminuée progressivement très prudemment d'1 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'à la dose minimale efficace. Celle-ci est trouvée par tâtonnements. Lorsque la rechute survient si la dose est insuffisante, il suffit de réaugmenter légèrement la corticothérapie pour obtenir la reprise de l'efficacité. Le traitement sera poursuivi à une dose légèrement supérieure.

Les doses qui sont nécessaires sont très petites 0,01 à 0,2 mg/kg/jour de Prednisone. Le traitement est donné en discontinu 3 à 5 jours sur 7 chaque semaine lorsque les doses sont minimales.

b) Résultats

Ils sont étudiés en trois groupes :

- les sujets normaux sous corticothérapie
- les sujets guéris
- les échecs

Un groupe rassemble les décès, quelle que soit la cause.

EVOLUTION A LONG TERME

+ Non connu

Cas N°	Durée Observ. en mois ou ans	Corticothérapie Dose entretien Prednisone mg/kg/jour	Transfusion quantité en ml	Complications	Rémission Age	Décès
1	2 ans	Non utilisée	6300	Arrêt transfusion		2 ans
2	7 mois	Non utilisée	250	Arrêt transfusion		7 mois
3	12 ans 1/2	Non utilisée	25000		2 ans	
4	21 ans	0,13	90000	Pleurésie purulente - hémosidérose	12 ans 1/2	
5	20 ans	0,2	4000		15ans Réduite à 19 ans	
6	10 ans	0,05 à 0,1	1150		8 ans	
7	3 ans	Interrompue	+	Coma avec séquelles après arrêt transfusion		
8	11 ans	Interrompue	5000		6 ans 1/2	
9	11 ans	0,05	+			
10	11 ans	Interrompue	44000	Hémosidérose		
11	5 ans	Interrompue	11200			5 ans Septicémie post-trans- fusionnelle
12	1 an	Interrompue	2350	Hépto- splénomégalie		
13	12 ans	0,05	1065		6 ans & 5 mois	
14	2 mois	2	340			3 mois 1/2 Pneumopath.
15	18 ans	Interrompue	45000	Hémosidérose Arthrite purulente		15 ans 1/2 Infection
16	12 ans	Interrompue	58000	Hépatomégalie chocs transfus.		
17	10 ans	0,1 à 0,01	0			4 ans
19	4 ans	0,5	1600			
20	6 ans	Interrompue	20000	Hépatomégalie		
21	4 ans 1/2	0,5	400			
22	1 an	2	1200			1 an Septicémie
23	3 ans	Interrompue	6000			
24	2 ans	0,2	220			
25	21 mois	0,1	500			
26	7 mois	0,1	340			

TABLEAU VI

1/ Les sujets normaux sous corticothérapie (Tableau VII)

Sont au nombre de 6 : cas n° 9, 19, 21, 24, 25, 26 (Cf. tableau). Dans ce groupe, il y a une encéphalopathie, et une forme avec malformation (cas n° 25). Le traitement d'attaque a été conduit aux mêmes doses que dans les autres groupes (Cf. Tableau VI) pendant une durée inférieure ou égale à 40 jours. Le traitement d'entretien est identique aux autres groupes. A l'encontre de la corticothérapie, on doit signaler un décès malgré son effet favorable : il sera étudié avec les échecs.

Aucun indicent n'est actuellement survenu pendant cette période qui va de 6 mois à 8 ans, avec durée moyenne d'observation de 2 ans 1/2, assez courte, laissant espérer une guérison ultérieure.

Il n'y a pas de tendance aux infections, ni au diabète. La reprise de la croissance est normale, non freinée par les petites doses nécessaires (Van Metre et coll. (115), Job et coll. (55)) au traitement d'entretien qui correspond à 5 mg/m²/jour de Prednisone.

2/ Les sujets guéris

Sont au nombre de 6 (cas n° 4, 5, 6, 8, 13, 17) auxquels il faut ajouter une guérison spontanée (cas n° 3) à l'âge de 2 ans. (Cf. Tableau VIII). Cette guérison est survenue à un âge très variable, de 4 ans à 15 ans, sans âge de prédilection.

Les doses du traitement d'attaque et d'entretien ont été identiques à celles des autres groupes. La durée du traitement a été de 2 à 12 ans.

L'observation après guérison est de 12 ans dans 2 cas et, en moyenne, elle est de 7 ans. Une rechute transitoire est survenue à l'âge de 19 ans (cas n° 5), ce qui impose de prolonger la surveillance. Il est, en fait, difficile de parler de guérison car, souvent, le chiffre de globules rouges n'est pas tout-à-fait normal. De plus, l'étude de l'érythropoïèse au fer 59 après guérison a montré des chiffres légèrement inférieurs à la normale dans l'observation n° 5.

Faits importants pour l'évaluation d'un pronostic :

- tous les cas qui ont guéri ont eu une réponse favorable sous corticothérapie, sauf une seule fois avec réponse partielle. En fait, ce résultat partiel était dû à l'impossibilité de poursuivre le traitement à cause de complications infectieuses respiratoires, pleurésie purulente. La cortisone était utilisée à l'époque. Le traitement a donc été discontinué plus arrêté.

SUJETS NORMAUX SOUS CORTICOTHERAPIE

Tt = Traitement

Réf. N°	Malfor- mations	Dose du Tt d'attaqué en équivalent Prednisone mg/kg/jour	Durée du Tt d'attaque (jours)	Dose du Tt d'entretien mg/kg/jour	Durée du Tt d'entretien (ans)
9	Retard psycho- moteur	4	30	0,05	8
19		2	30	1	2 1/2
21		3	40	0,1	4
24		2	30	0,2	1 1/2
25	Faciès plus fente V.P. plus pouce à 3 phalanges	2,5	21	0,15	1 1/4
26		2	23	0,15	1/2

TABLEAU VII

GUERISON

Tt = Traitement

Réf. N°	Malfor- mations	Dose Tt d'attaque équivalent mg/kg/jour Prednisone	Effet imm.	Dose du Tt d'entretien mg/kg/jour	Durée Tt entretien (ans)	Durée d'observ. (guérison) (ans)
3	0	0				12 1/2
4	0	2	Partiel	2 (intermit.)	12	6
5	0	3	Favor.	0,25	11	4 1/4
6	0	4	Favor.	0,05	7	4
8	0	1,5	Favor.	Var.	5	7
13	0	2,5	Favor.	0,05	6	12
17	0	3	Favor.	0,01	2 1/2	6

TABLEAU VIII

- aucun des cas avec malformation n'a actuellement guéri. Le petit nombre de cas ne permet pas de conclure, mais cet élément semble être de mauvais pronostic.

- les sujets guéris sont indemnes d'hémosidérose, car ils n'ont pratiquement pas été transfusés, sauf l'observation n° 4 qui est porteur d'une hémosidérose considérable : il a en effet reçu 90 litres de sang. Son avenir est actuellement fonction de son insuffisance hypophysaire et de son état hépatique, qui sont très perturbés.

3/ Les échecs de la corticothérapie

Sont au nombre de 9. Ce sont les mêmes cas que ceux des résultats immédiats partiels et nuls de la corticothérapie (Observations n° 7, 10, 11, 12, 15, 16, 20, 22, 23, 24). Un cas de guérison n° 4 améliore le pronostic définitif (Cf. tableau IX).

Dans ce groupe, la corticothérapie a été utilisée aux mêmes doses pendant une durée supérieure à celle des autres groupes.

Les complications sont nombreuses :

Tous les malades suivis depuis plus de 3 ans sont porteurs d'une hémosidérose. Les quantités de sang nécessaires sont déjà très importantes, faisant craindre chez les sujets encore en vie une issue fatale, même si la guérison survient. La surcharge en fer est irréversible et les tentatives de traitement chélateur par la desferrioxamine préconisé par certains (Revol) (91) ne semblent pas avoir modifié le pronostic. L'évolution se fait vers la mort dans le cadre d'une insuffisance médullaire globale. La mort a été due à une septicémie dans l'observation n° 5.

Trois des complications peuvent être attribuées à la corticothérapie :

- un accident de sevrage avec coma, état de mal convulsif et séquelles neurologiques par sevrage trop brutal de l'hydrocortisone.

- deux décès par infection sont probablement dûs à l'utilisation de la corticothérapie à un âge où les défenses immunitaires de l'enfant sont insuffisantes. C'est le cas de l'observation n° 22 avec décès à un an, de septicémie, et de celle n° 14, avec décès par pneumopathie bactérienne à 4 mois. Dans les deux cas, le traitement avait été commencé très tôt, respectivement à 2 mois et 1 mois 1/2.

Ces accidents, rapprochés de celui observé par Allen et Diamond (3) doivent conduire à retarder le traitement après 4 mois au moins et si possible après 6 mois.

ECHECS DE LA CORTICOTHERAPIE

Tt = Traitement

Réf.	Malformations	Dose du Tt d'attaque en équivalent Prednisone mg/kg/jour	Durée du Tt d'attaque en jours	Effet	Durée d'observation (ans)	Cause du décès
7	0	1	180	Part.	3 1/2	Septicémie post- transfusionnelle
10	Luxation congénitale de la hanche	2	16	Nul	12 3/4	
11	Fente vélopalatine	1,5	100	Part.	5	
12	0	4	14	Nul	1	
15	0	1	30	Part.	15 1/2	Hémosidérose Septicémie Pancytopénie
16	0	2	?	Nul	12	
20	0	2,5	90	Nul	6	
22	Hypospadias	4	40	Nul	1	
23	Pouce à phalanges	3	21	Nul	3	Septicémie
14		3	40	Fav.	1/4	Pneumonie Interstitielle

TABLEAU IX

- un autre décès, par septicémie, a été dû à une souillure d'un flacon de sang par un bacille pyocyanique.

- si l'on ajoute les deux décès par abandon des transfusions, le nombre de décès est donc de 6 sur 26, soit 23 %.

Ces chiffres confirment la gravité de l'anémie de Blackfan-Diamond, malgré les espoirs de la corticothérapie.

Cinq, de ces six décès, auraient pu être évités, ce qui laisse espérer une amélioration de ce pronostic.

IIIème partie

CHAPITRE I.

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic ne se pose pratiquement pas dans la forme habituelle avec atteinte isolée de la lignée rouge. Il faut citer :

a) Les érythroblastopénies aigües

Il faut s'assurer cependant du caractère permanent de l'érythroblastopénie afin d'éliminer les érythroblastopénies aigües des anémies hémolytiques constitutionnelles, de l'isoimmunisation, des infections néo-natales. Elles sont rares et transitoires, ce qui oriente rapidement le diagnostic étiologique.

b) Les anémies arégénératives à moëlle riche

Posent en fait un problème tout à fait différent. Cathie a décrit pour la première fois quatre cas de ce type (17). Dans ce cas, la lignée érythropoïétique est très riche, voire augmentée par un mécanisme probablement différent.

Le doute n'est guère possible car dans tous les cas, sauf une fois (cas n° 17) l'érythroblastose est diminuée. La distinction est importante car les corticoïdes sont habituellement inefficaces.

CHAPITRE II

LES FORMES LIMITES

Les autres problèmes diagnostiques sont le fait des formes atypiques soit par la symptomatologie hématologique initiale avec atteinte des autres lignées, soit par l'évolution inhabituelle par le début tardif, la durée transitoire, les rechutes.

a) Les formes avec atteinte des autres lignées

1/ Ces anomalies peuvent être constatées au début. Lorsqu'il existe une neutropénie importante, ce qui fut le cas deux fois, le diagnostic de maladie de Fanconi est évoqué. L'évolution a tranché car la neutropénie a disparu. Une thrombopénie initiale transitoire a été observée une fois.

2/ C'est en fait la survenue de telles anomalies au cours de l'évolution qui va poser le plus de problèmes diagnostiques et nosologiques, on ne parlera pas de l'atteinte médullaire des hémosités importantes.

En effet, il a été constaté dans l'observation n° 22 une neutropénie cyclique atteignant même l'agranulocytose 0 à 1 % de PN. Cette neutropénie, notée au début, a disparu sous corticothérapie, puis elle est réapparue après 4 mois d'évolution. Une thrombopénie s'y est associée au neuvième mois.

L'enfant est décédé de septicémie à 13 mois. Il n'y avait aucun signe de la maladie de Fanconi et malgré l'âge précoce du début le doute reste possible, pouvant même faire évoquer des formes intermédiaires entre anémie de Blackfan-Diamond et maladie de Fanconi (33)

On peut rapprocher une autre observation, à peu près identique, qui n'a pas été rapportée dans cette série. Il s'agit de l'enfant A... Brigitte, née à terme. Grossesse normale. Poids de naissance 3630 grs. Fratrie normale. Un cousin a les mêmes anomalies des pouces qu'elle : pouce bifide à gauche et pouce mal implanté à droite. Développement psychomoteur normal. Pas d'autre malformation squelettique. Radio UIV normale. Dès le deuxième mois, l'enfant est pâle ; l'anémie avec érythroblastopénie isolée conduit à un traitement corticoïde qui est inefficace. A 2 ans 1/2, une neutropénie apparaît, ainsi que des infections à répétitions. Le décès par septicémie survient à 4 ans 1/2. Cette observation a été étiquetée maladie de Fanconi : mais elle est très curieuse de par son évolution.

Il a été constaté par ailleurs, à plusieurs reprises une neutropénie ou une thrombopénie transitoire ne recevant aucune explication ; une infection intercurrente en est peut-être la cause.

b) Les formes évolutives

Peuvent être :

1/ à début tardif

Par définition, elles ne devraient pas entrer dans ce cadre, puisqu'il s'agit d'anémie congénitale. Cependant Blackfan et Diamond incluent quatre cas révélés après un an, dont un à 4 ans. On peut toujours attribuer ce fait au retard apporté au diagnostic chez des enfants porteurs d'une anémie modérée.

Dans notre série, tous les cas ont été dépistés avant 6 mois, mais une publication récente (Wranne) (122) insiste sur les formes transitoires qui sont toutes apparues tardivement.

2/ les formes transitoires

Ces auteurs rapportent quatre cas ayant débuté à 8 mois, 14 mois, 3 ans et 4 ans 1/2. La guérison est survenue soit spontanément soit sous corticothérapie très rapidement. Deux observations évoquent cet aspect.

Cette observation est due à l'obligeance de Madame Bonnet, Service du Professeur Laplane, que je remercie.

W... Barbara, sans antécédents, présente dès le 10ème jour de la vie une anémie à 2,3 millions GR, 7,3 g % Hb, 0,1 % réticulocytes, et érythroblastopénie à 5 %. Le foie est augmenté. Spontanément, vers 2 mois 1/2 l'érythroblastose augmente 15 %, à 16 mois l'Hb est stable à 9 g. L'épreuve isotopique est normale, mais la production ne peut compenser les pertes.

O... Didier. Pas d'antécédents. A 8 mois, arrêt staturo-pondéral. A 11 mois, l'anémie est nette, 4 g Hb, et une érythroblastopénie absolue. A 14 mois, une épreuve au fer 59 est normale. A 22 mois, l'anémie se corrige spontanément 10 g Hb, 20 % d'érythroblastos.

3/ les rechutes après guérison peuvent se voir. C'est le cas dans l'observation n° 5. Mais, dans certains cas, il a été observé plusieurs poussées successives d'érythroblastopénie. Il s'agit de l'enfant R... Jean-Louis, qui a présenté trois poussées d'érythroblastopénie isolée : la première à 5 mois, avec 4 g Hb après 2 mois 1/2 de Prednisone à 2 puis 1 mg/kg/jour, 9,5 g Hb. Rémission pendant dix mois. Deuxième rechute à 6 ans, sensible à la corticothérapie. Après trois mois de traitement, rémission. A 8 ans, troisième rechute. A 10 ans, NFS normale.

Tous ces aspects inhabituels d'anémies avec érythroblastopénie chronique mais transitoire, éventuellement à rechute, peuvent être intégrés dans le cadre de l'anémie de Blackfan-Diamond si l'on considère des formes avec atteinte plus modérée de l'érythropoïèse, ce qui expliquerait le début plus tardif et le caractère intermittent de l'anémie.

CHAPITRE III

TRAITEMENT

Les thérapeutiques utilisées autrefois dans le but d'apporter un éventuel facteur érythropoïétique absent sont actuellement complètement abandonnées.

Le fer est évidemment formellement exclu, car il n'y a aucun trouble du métabolisme du fer, mais au contraire une avidité très importante du fait de l'anémie. Ceci explique le peu d'efficacité des traitements qui éliminent le fer.

Les différentes vitamines, B1, B6, B12 acide folique, n'ont aucun effet.

Le cobalt, actif chez l'adulte, est chez l'enfant sans action.

La splénectomie, n'a jamais amené de guérison. Elle n'a été pratiquée qu'une seule fois ici. De plus, elle expose aux infections, d'autant plus que l'enfant est plus jeune.

Les androgènes ont été utilisés à trois reprises, sans succès. Les constatations rejoignent celles des auteurs.

a) Les transfusions

Les complications

Elles sont classiquement bien supportées. Allen et Diamond n'ont pas eu à déplorer d'accidents, ni d'isoimmunisation. Dans notre série, il a été noté au cours de l'évolution de plusieurs observations (cas n° 10, 11, 16, 19, 20) une inefficacité des transfusions, avec parfois des chocs. La recherche d'une isoimmunisation a été négative sauf une fois où une leuco-agglutinine a été retrouvée.

Les transfusions ont toujours été faites avec les globules déplasmatisées, avec la nécessité, dans certains cas, de les laver, ce qui peut poser des problèmes lorsque l'enfant habite loin d'un Centre de Transfusion. La mauvaise tolérance des transfusions doit être évitée par la connaissance parfaite des sous-groupes et l'utilisation de sang le plus compatible possible. L'utilisation de corticoïde en cas de mauvaise tolérance a parfois été nécessaire.

L'infection par un sang souillé ne doit plus exister. Un décès dans notre série est dû à une septicémie à bacille pyocyanique. Ces accidents sont en général dramatiques avec décès dans un tableau de collapsus. Par contre, aucun cas d'hépatite virale n'a été observé, cela tient probablement à la déplasmatisation.

Deux risques antagonistes exposent l'enfant porteur d'une

anémie chronique qui doit poursuivre sa croissance. L'insuffisance des transfusions est responsable d'une stagnation staturo-pondérale presque totale si le chiffre d'hémoglobine est inférieur à 7/8 g. La tendance des dernières années, influencée par le traitement et les résultats obtenus dans la thalassémie majeure est de transfuser suffisamment afin de maintenir l'enfant à un taux d'Hb supérieur à 8 g % ml. La croissance reprend pendant quelques années, puis, si les transfusions ont été abondantes, l'enfant est menacé d'une hémosidérose qui interdit tout gain de taille.

Il s'agit d'une surcharge ferrique globale responsable d'une insuffisance polyendocrinienne avec surtout un panhypopituitarisme. Toutes les observations qui ont dû être transfusées régulièrement depuis plus de trois ans ont déjà une hémosidérose et sont menacés d'un retard de croissance d'autant plus important que l'enfant est jeune. Cependant la possibilité d'une guérison et les inconvénients dus aux anémies importantes justifient la nécessité des transfusions.

Les indications

des transfusions découlent de ces notions. Toutes les anémies de Blackfan-Diamond non sensibles à la corticothérapie seront transfusées. Les transfusions seront suffisamment abondantes, faites à une fréquence évitant à l'enfant de descendre au-dessous de 7 à 8 g d'Hb, en règle tous les trois ou quatre semaines dans les formes sévères.

Le sang utilisé sera le plus frais possible, isogroupe, déplasmatisé, voire déleucocyté en cas d'immunisation.

Les traitements par les chélateurs du fer, desferrioxamine, ont été utilisés de façon prolongée dans plusieurs observations. Chez le cas n° 15 il a été utilisé tardivement après treize ans de transfusion, ce qui peut expliquer l'absence d'efficacité. Le décès est survenu 2 ans 1/2 après. De plus, ce traitement qui doit être indéfini, quotidien et injectable, 1 g en I.M. par jour, est très onéreux et difficilement supporté par les enfants. La preuve de son efficacité à long terme n'a d'ailleurs pas été démontrée.

b) La corticothérapie

A déjà été envisagée longuement au cours de l'évolution.

Il sera rappelé les complications et les avantages de cette thérapeutique :

Les complications

Les infections, à type de pleurésie purulente, arthrite, pneumopathie, qui sont survenues trois fois ont été le fait d'une corticothérapie par la cortisone et lors de traitements prolongés. Deux

décès par infection peuvent être mis sur le compte de la corticothérapie utilisée chez le trop jeune enfant.

Aucun incident n'est survenu lors des traitements d'entretien à faible dose de la Prednisone.

Les doses efficaces d'entretien sont si petites 0,01 à 0,2 mg/kg/jour de Prednisone qu'il n'y a pas d'arrêt de la croissance (Job) (55).

Aucune hémorragie digestive ni de diabète n'ont été signalés dans cette étude.

Les avantages

La corticothérapie efficace supprime les transfusions et le risque d'hémosidérose à long terme. Elle ne modifie pas la fréquence des guérisons spontanées ni la date de survenue. Elle devrait améliorer le pronostic global à long terme, en évitant les complications dues à l'hémosidérose des formes corticosensibles, c'est-à-dire dans la moitié des cas. En fonction de ces données, la conduite thérapeutique suivante peut être proposée :

Méthode

Le produit utilisé doit être le mieux toléré chez l'enfant de façon prolongée. La Prednisone répond à ces critères.

Le traitement d'attaque comporte une dose de 2 mg/kg/jour tous les jours jusqu'à l'obtention d'une réticulocytose franche. Celle-ci sera recherchée tous les deux jours, car elle peut être fugace. Elle survient vers le 7/8ème jour en règle. La normalisation de l'érythroblastose peut être utile à rechercher lorsque la réticulocytose n'est pas franche.

Après 15 jours de traitement sans succès, il faut augmenter les doses à 3 ou 4 mg/kg/jour de Prednisone. Si aucun résultat n'est obtenu après un mois, le traitement sera arrêté car l'échec est certain.

Dans les cas favorables, après un mois de traitement, la corticothérapie est diminuée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace. On peut diminuer d'1 mg toutes les semaines et reprendre la dose légèrement supérieure à celle sous laquelle survient la rechute. Les doses sont de 0,05 à 0,2 mg/kg/jour de Prednisone.

Lorsque les doses sont très petites, elles peuvent être données en discontinu chaque semaine. D'autres auteurs font des traitements un jour sur deux ou trois, Allen et Diamond (3) ou une semaine sur trois à des doses plus importantes, Sjolín (101). Les résultats

définitifs ne sont pas différents.

Lorsque l'effet du traitement est partiel lors du traitement d'attaque, il devient nul avec la diminution des doses qui ne peuvent être maintenues indéfiniment. Le traitement est donc arrêté.

Les indications

Sont simples à formuler : - Toutes les anémies de Blackfan-Diamond sévères, c'est-à-dire devant être transfusées, doivent bénéficier d'une tentative par les corticoïdes. - Le traitement ne sera pas entrepris avant l'âge de 4 mois, et mieux après 6 mois de préférence. - Le traitement sera poursuivi en cas d'efficacité jusqu'à la guérison que l'on recherchera tous les ans par une tentative d'arrêt thérapeutique.

Chapitre IV

PHYSIOPATHOLOGIE

L'étude de l'érythropoïèse normale (61, 110) permet d'envisager des hypothèses quant à l'origine de l'érythroblastopénie, que l'on ne peut expliquer que de deux façons, soit par absence de différenciation érythroblastique, soit par destruction précoce.

Dans l'anémie de Blackfan-Diamond, l'atteinte de l'érythropoïèse doit se faire très tôt dans la différenciation puisque l'ensemble de la lignée rouge n'apparaît pas ou peu. La cellule souche, non visible, donne le pro-érythroblaste par l'intermédiaire d'un précurseur qui est peut-être commun aux trois lignées. En tous cas, le précurseur de la lignée rouge est le seul à être sensible à l'érythropoïétine.

La différenciation se fait après le stade des proérythroblastes, de façon irréversible, avec possibilité de trouble de maturation, avec blocage comme on peut le voir dans l'érythrogenesis imperfecta. L'organe atteint peut être soit l'érythron c'est-à-dire l'ensemble cellulaire de la lignée rouge, soit les facteurs de différenciation par inhibition des stimulateurs ou augmentation des inhibiteurs.

a) L'atteinte de l'érythron peut toucher la cellule souche à un des premiers stades de la différenciation en proérythroblaste. Le taux élevé d'érythropoïétine retrouvé expérimentalement n'est pas en accord avec cette hypothèse car son efficacité sur le lieu d'impact devrait la faire diminuer. L'atteinte de la cellule souche paraît donc plus probable.

Plusieurs causes pourraient être responsables de cette atteinte :

1/ une lésion d'origine congénitale est l'hypothèse la plus séduisante. Les formes familiales sont un argument majeur, mais elles sont rares. L'existence de malformations parfois identiques dans une même famille a également une grande valeur, en faveur d'une origine génétique. Les caryotypes sont normaux dans la plupart des observations sauf Germainet Coll. (87) mais les anomalies retrouvées sont toutes différentes. Le début très précoce et probablement anténatal comme en témoigne les formes constatées dès les premiers jours de la vie sont un argument supplémentaire. Il serait intéressant d'étudier l'incorporation

de fer dans les familles d'enfants atteints d'anémie de Blackfan-Diamond, à la recherche d'un déficit latent de l'érythropoïèse.

2/ aucun toxique notamment médicamenteux n'a pu être retrouvé pendant la gestation.

3/ une atteinte virale lésant spécifiquement l'érythron peut être envisagée, ainsi que les malformations associées dont on connaît l'origine virale par certaines d'entre elles :

4/ l'action d'un anticorps dû soit à un virus, soit par dérèglement de l'immunité a été suggéré depuis longtemps. Aucun argument n'a pu confirmer cette hypothèse, si ce n'est l'action de la corticothérapie qui serait immunosuppressive.

Il n'y a pas d'isoimmunisation foeto-maternelle. Les enquêtes immunologiques ont été négatives, malgré les progrès de ces techniques.

Cependant, il est à considérer que toutes ces études sont faites sur du sang périphérique et non pas sur la moëlle. Un anticorps localisé sur les sites antigéniques de l'érythroblaste ne sera mis en évidence que par immunofluorescence.

L'association des différentes causes est possible.

b) L'atteinte des facteurs de stimulation peut être due à une diminution des facteurs de différenciation comme l'érythropoïétine ou à une augmentation des inhibiteurs.

1/ L'érythropoétine est augmentée (13 bis) mais des travaux expérimentaux ont suggéré l'existence d'anticorps antiérythropoïétine (Jepson et Lowenstein (59 bis).

Le cobalt et les androgènes ne sont certainement pas en cause car totalement inefficaces, et les anomalies du métabolisme du tryptophane ne sont pas non plus en cause car l'élimination accrue d'acide anthranilique n'a pas été retrouvée par tous les auteurs (116). Elle persiste après la guérison, ce qui laisse penser à une association morbide (86).

2/ quant à l'augmentation de l'action inhibitrice de certains facteurs, cette notion doit être émise avec prudence car l'existence de ces inhibiteurs n'est pas formellement démontrée (110).

- on a évoqué également une rupture du mécanisme de régulation central de l'érythropoïèse.

c) Les tentatives de synthèse

Sont plus fondées sur des arguments cliniques que sur des

preuves expérimentales. Il n'y a aucun fait clinique constant, ni biologique qui affirme une étiologie. Cependant, trois faits plaident en faveur de l'origine génétique de la maladie de Blackfan-Diamond :

- le début précoce pratiquement constant dans les cas observés de cette série ; un déficit latent peut être envisagé lorsque le début est tardif,

- la fréquence des malformations dépassant les lois du hasard,

- les formes familiales.

Le mode de transmission n'a pas pu être mis en évidence mais ceci tient certainement à la rareté de la maladie.

En dernier lieu, la sensibilité ou non au traitement corticoïde peut faire envisager une classification. Plusieurs étiologies peuvent en effet être responsables de cette anémie. Il s'agirait donc d'un cadre hétérogène que seules des constatations hématologiques (anémie avec réticulopénie et érythroblastopénie) auraient regroupé.

Trois groupes peuvent être distingués :

- une forme acquise corticosensible,

- une forme congénitale corticorésistante souvent associée à des malformations,

- une forme héréditaire dominante liée au sexe corticosensible.

Mais cette classification n'est que provisoire tant que l'étiologie de cette maladie n'aura pu être mise en évidence.

CONCLUSION

Sous le terme d'anémie de Blackfan-Diamond, auteurs qui isolèrent cette anémie du cadre des aplasies, est décrite une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative, avec disparition ou diminution des érythroblastes médullaires et à début précoce.

Il s'agit d'une maladie rare, dont l'étiologie n'est toujours pas élucidée.

Les études chromosomiques n'ont montré que rarement des anomalies assez diverses d'un cas à un autre. Cependant, la fréquence des malformations et l'existence de rares formes familiales sont des arguments en faveur de l'origine génétique de cette maladie, du moins dans certains cas. L'existence d'un trouble du métabolisme du tryptophane suggérée par Altman et Miller n'a pas trouvé confirmation pour certains, Varadi et Gordon, ou semble être sans signification pour d'autres, Price et coll.

L'étude clinique des vingt six cas rapportés confirme la plupart des données antérieures. Il faut insister toutefois :

1. Sur le début précoce le plus souvent avant deux mois, toujours avant six mois.

2. Sur la fréquence des malformations squelettiques (cinq fois) qui sont variables, parfois multiples :

- luxation congénitale de hanches
- fente vélo-palatine
- hypospadias
- anomalies du faciès
- pouce à trois phalanges mal implanté.

Cette dernière anomalie a été constatée deux fois et semble assez fréquente, Diamond et Allen et Aase et Smith.

Il s'y ajoute une encéphalopathie d'étiologie indéterminée.

3/ Sur l'atteinte des autres lignées médullaires, plus fréquente qu'il ne l'avait été dit. Ceci témoigne d'une intrication possible

avec la maladie de Fanconi.

Ces discussions diagnostiques n'ont pas qu'un intérêt spéculatif, car lorsqu'une neutropénie survient secondairement en dehors de toute hémossidérose, le pronostic est grave. Dans ces formes, la corticothérapie est inefficace et le décès survient au cours d'une septicémie.

Un point capital, contrairement à ce qui avait été écrit précédemment par Allen et coll., Jean Bernard et coll., la précocité du traitement ne semble pas influencer les résultats. La corticothérapie est efficace ou non quelle que soit l'ancienneté de la maladie, et elle le reste à condition toutefois qu'il n'y ait pas d'hémossidérose préexistante. Ce fait joint à la gravité d'une corticothérapie entreprise dès les premiers mois de la vie justifie de proposer de commencer le traitement après l'âge de six mois. Les transfusions permettent d'attendre ce délai et de confirmer le caractère chronique de l'anémie. Aucun cas d'hémossidérose n'ayant été décrit chez des enfants ayant reçu moins de cinq litres de sang, il n'y a aucun inconvénient à attendre à condition de pouvoir surveiller et transfuser l'enfant.

Les résultats de la corticothérapie dans les vingt deux cas se divisent en deux groupes :

1. Dans l'immédiat, douze cas sont favorables (55 %). Cinq de ces cas ont guéri ultérieurement. Les dix autres ont eu un résultat partiel ou nul. Ces chiffres rejoignent ceux de la littérature, normalisation dans 55 % des cas pour Allen et Diamond, 50 % pour Sjolín, cf. tableau. Ceci suggère de distinguer deux groupes d'étiologie peut-être tout à fait différente, l'un congénital avec malformation à transmission dominante et le plus souvent corticorésistant, l'autre acquis à révélation plus ou moins précoce et corticosensible. Ce dernier évoluant plus volontiers vers la guérison spontanée.

L'existence de malformations est un élément péjoratif : sur les six cas avec malformation, il y a deux résultats favorables et quatre échecs. Alors que sur les seize cas sans malformation, dix ont eu une évolution favorable et six des échecs, soit une proportion inverse.

2. A long terme, l'efficacité ou non de la corticothérapie initiale a une valeur formelle. Les ~~xix~~ ^{dix} cas de guérison persistante après arrêt du traitement avaient tous eu un effet favorable sauf un qui n'était que partiel.

Aucun des dix cas résistant à la corticothérapie n'a actuellement guéri, pour une durée d'observation moyenne identique dans les deux groupes (six ans). Trois décès sont survenus par infection et les signes d'hémosidérose sont présents chez tous les enfants suivis depuis plus de trois ans. Un quatrième décès a été constaté à l'âge de trois mois ; il a été rapproché des échecs de la corticothérapie bien que l'effet immédiat fut favorable.

Il y a actuellement six sujets normaux sous corticothérapie avec une durée d'observation de deux ans et demi en moyenne, ce qui permet d'espérer une guérison ultérieure.

Ces résultats ont été obtenus avec des thérapeutiques différentes selon les auteurs. Cependant, à doses équivalentes de Prednisone, les résultats sont identiques dans les différentes séries. En traitement d'attaque, des doses de 1 à 2 mg par kilo et par jour, puis en traitement d'entretien 0,1 à 0,2 mg par kilo et par jour, ont été données, soit de façon continue comme dans notre série, soit en discontinu, un jour sur deux ou trois pour Allen et Diamond, ou une semaine sur trois pour Sjolin.

Il semble exister une loi du "tout ou rien" dans l'efficacité de la corticothérapie. La crise réticulocytaire survient habituellement vers le septième-huitième jour, jamais au-delà de trois semaines. Cette efficacité persiste après diminution des doses jusqu'à une dose seuil au-dessous de laquelle la rechute survient. Celle-ci est sensible à une reprise du traitement à une dose légèrement supérieure.

Les cas qui ne répondent que partiellement au traitement ont le pronostic des formes ne répondant pas, car ils nécessitent des doses trop élevées incompatibles avec un traitement prolongé, les transfusions restant nécessaires à une fréquence cependant moindre. L'augmentation des doses à 3, voire 4 mg par kilo et par jour de Prednisone n'améliore pas la réponse.

Ces constatations suggèrent la conduite thérapeutique suivante :

1. Pas de traitement corticoïde avant l'âge de six mois.

2. Traitement d'attaque à la dose de 2 mg/kg/jour de Prednisone ou autre corticoïde à dose équivalente. Poursuite du traitement à cette dose jusqu'à la crise réticulocytaire. En cas d'effet favorable, diminution progressive par paliers d'1 mg par semaine jusqu'à la dose minimale efficace. En cas de rechute, la reprise d'une dose plus forte fait réapparaître la réticulocytose. Le traitement est poursuivi à la dose légèrement supérieure à celle pour laquelle est survenue la rechute..

3. En cas d'échec, on peut tenter un traitement à la dose de 3 à 4 mg/kg/jour pendant trois semaines, mais en règle aucun effet durable et suffisant n'est obtenu.

4. La guérison doit être recherchée tous les ans par une tentative de suppression de la corticothérapie.

5. La surveillance doit être maintenue après la guérison car des rechutes, bien que rares, sont possibles en particulier au décours d'une infection saisonnière.

En définitive, la corticothérapie a nettement amélioré le pronostic de cette maladie en évitant la survenue d'une hémossidérose chez plus d'un malade sur deux. Cependant, l'anémie de Blackfan-Diamond reste grave dans les formes corticorésistantes. La surcharge en fer reste inévitable malgré les tentatives par les traitements chélateurs. La mortalité reste importante malgré les progrès dans le domaine des transfusions et de l'antibiothérapie.

Tableau : Effets de la Corticothérapie

Statistiques	Effets immédiats			Effets à long terme		
	Normalis.	Part.	Echec	Guérison	Normalis.	Echec
Allen Diamond 22 cas	55 %		45 %	14 %	32 %	54 %
Sjolin 6 cas	50 %	17 %	33 %		50 %	50 %
Jean Bernard 22 cas	55 %	18 %	27 %	27 %	27 %	46 %

Vu, le Président de Thèse
Professeur Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur E. FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. AASE M.D. and DANIEL W., SMITH D.W.
Congenital anemia and triphalangeal thumbs = a new syndrome.
J. of Pediatrics 3, 74, 471, 1969.
2. ABRAHAM J.M., SCOTT P.
Red cell aplasia
Lancet II, 1416, 1966.
3. ALLEN D.M., DIAMOND L.K.
Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia cortisone treated
Am. J. Dis. Child. 102, 416, 1961.
4. ALTMAN K.I., MILLER G.
A disturbance of tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anemia.
Nature 172, 818, 1953.
5. AMAROSE A., TARTAGLIA A., PROPP P.P.
Cytogenetics findings in Blackfan-Diamond syndrome
Lancet II, 1020, 1965.
6. AUZEPY P., BGIVIN P.
L'anémie hypoplastique congénitale du petit enfant (syndrome de Blackfan-Diamond)
Med. Inf. 69, 590, 1962.
7. BADETTI L.
Evolution sur six ans d'une anémie de Blackfan-Diamond.
Pédiatrie 22, 588, 1967.
8. BENTEGEAT J., VERGER P. and all.
Le devenir éloigné de l'enfant atteint d'anémie de Blackfan-Diamond.
Arch. Franç. de Pédiatrie 25, 1192, 1968.

9. BERNARD J.
Classement des anémies in "Les Anémies"
Et. Biol. & Clin. 71, 1967.
10. BERNARD J., INCEMANS S., HOVASSE M.
Les anémies hypoplastiques du petit enfant
Sem. Hôp. Paris, 76, 2985, 1951.
11. BERNARD J., SELIGMANN M., CHASSIGNEUX J., DRESCH C.
Anémie de Blackfan-Diamond
Nouv. Rev. Fr. Hém. 2, 721, 1962.
12. BLODGETT F.M., BURGIN L., IEZZONI D., GRIBETZ D., TALBO N.B.
Effects of prolonged cortisone therapy in the statu-
ral growth, skeletal maturation and metabolic status
of children.
New Engl. J. Med. 254, 636, 1956.
13. BLOOM C.E., DIAMOND L.K.
Pronostic value of fetal hemoglobin levels in acqui-
red aplastic anemia
New Engl. J. Med. 278, 304, 1968.
- 13 bis. BOIVIN P., LAGRUE G. et FAUVERT R.
L'activité erythrogénétique du plasma humain au
cours de quelques affections hématologiques et
autres.
Nouv. Rev. Franç. 3, 35, 1963.
14. BURGERT E.O., KENNEDY R.L., PEASE G.L.
Congenital hypoplastic anemia
Pediatrics 13, 218, 1954.
15. CLAVEL, BERTRAND.
Troubles du métabolisme du tryptophane et anémies
hypoplastiques congénitales.
La Sem. des Hôp. Paris, 31, 519, 1955.
16. CALVERT R.J., ROBSON T.
Cortisone therapy in erythrogenesis imperfecta
Arch. Dis. Child. 31, 177, 1956.
17. CATHIE I.A.B.
Erythrogenesis imperfecta
Arch. Dis. Child. 25, 313, 1950.
18. CLEMENT D.H.
Aplastic anemia
Ped. Cl. North Am. 9, 703, 1962.

19. CRONKITE E.P.
 Enigmas underlying the stades of hemopoietic cell
 proliferation
 Fed. Proc. 23, 649, 1964.
20. CRONKITE E.P., FLIEDNER T.M., STRYCKMANS P., CHANANA A.D.,
 CUTTNER J., RAMOS J.
 Series hematologies 5, 51, 1965.
21. CRONKITE E.P.
 Erythropoietic cell proliferation in man
 Medecine 43, 635, 1964.
22. DACIE J.V., SMITH M.D., WHITE J.E., MOLLIN D.L.
 Refraction normoblastic anemia. A clinical and hema-
 tological study of seven cases.
 Brit. J. Hemat. 5, 56, 1959.
23. DAVEL J.G.A., CRONJE R.E.
 Congenital hypoplastic anemia with amino-acidosia in
 a Bantu infant
 South Afr. Med. J., 36, 226, 1962.
24. DESCHAMPS L., LAMBRECHT P., BUELENS L., DENYS P.
 Anémie par défaut congénital de l'érythropoïèse.
 Arch. Franç. Ped. 21, 551, 1964.
25. DESPOSITO F., AKATSUKA J. THATCHER L.G., SMITH N.J.
 Bone marrow failure in pediatric patients, cortisone
 and testosterone treatment
 J. of Ped. 64, 683, 1964.
26. DIAMOND L.K., BLACKFAN K.D.
 Hypoplastic anemia
 Am. J. Dis. Child. 56, 464, 1938.
27. DIAMOND L.K., ALLEN D.M., MAGILL F.B.
 Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia, a 25-years
 study.
 Am. J. Dis. Child. 102, 403, 1961.
28. DRESCH C.
 Etude du métabolisme du fer au cours de diverses
 affections hématologiques.
 Thèse, Paris, 1964, 80 p.
29. DUMONT J.
 Le syndrome de Kaznelson
 Thèse, Paris, 1967, 233 p.

30. ELIACHAR E., MANET L.
Anémie de Blackfan-Diamond avec étude familiale du métabolisme du tryptophane.
31. ERSLEV A.J., SILVER R.K.
In vitro studies of erythropoiesis
Seminars in hémat. 4, 315, 1967.
32. ERSTREN S., DAMESHEK W.
Familial hypoplastic anemias of childhood
Am. J. Dis. Child. 73, 671, 1947.
33. FANCONI G.
Anémie familiale en particulier les pancytopathies familiales constitutionnelles.
Bull. Acad. Nat. Méd. 151, 176, 1967.
34. FISCHER O.D., ALLEN F.M.B.
Erythrogenesis imperfecta in congenital hypoplastic anemia (Blackfan-Diamond type)
Arch. Dis. Child. 28, 363, 1953.
35. FONTAN A., VERGER P., BENTEGEAT J., NGUYEN NGOC GIAO
Deux cas d'anémie hypoplastique du nourrisson
Sem. Hôp. Paris, Ann. Ped. 35, 1800, 1959.
36. FORARE S.A.
Pure red cell anemia in step ribblings
Acta Ped. 52, 159, 1963.
37. GASSER C.
Aplastische anämie (chronische erythroblastophtise) und cortison
Schweiz. Med. Wsclenscht. 81, 1241, 1951.
38. GASSER C.
Aplasia of erythropoiesis
Ped. Clin. North Amer. 445, mai 1957.
39. GILMAN P.A., HOWELL R.R.
The simultaneous occurrence of histidinemia and congenital anemia
J. of Ped. 75, 878, 1969.
40. GONORD J.
Anémie hypoplastique familiale (à propos de deux observations d'anémie de Blackfan-Diamond frappant des enfants de la même fratrie)
Thèse, Paris, 1965.

41. GORDON R.R., VARADI S.
Congenital hypoplastic anemia (pure red cell anemia)
with periodic erythroblastopenia
Lancet I, 296, 1962.
42. O' GORMAN HUGUES D.W.
Hypoplastic anemia in infancy and childhood -
Erythroïd hypoplasia
Arch. Dis. Child. 36, 349, 1961.
43. HAMMOND D., KEIGHLEY G.
Erythrocyte stimulating factor in serum and urine in
congenital hypoplastic anemia
Am. J. Dis. Child. 100, 466, 1960.
44. HAMMOND D., SHORE N., MOVASSAGHI N.
Production, utilization and excretion of erythropoietic,
1) chronic anemia, 2) aplastic crisis, 3) erythropoietic
effects of normal plasma
An. N.Y. Acad. Sciences 149, 516, 1968.
45. HARPER M., GEIKIE G.
Congenital pure red cell anemia or erythrocytogenesis
imperfecta
Med. J. Austr. 42, 245, 1955.
46. HARVEY D.R.
Congenital hypoplastic anemia
Proc. Roy. Soc. Med. 59, 490, 1966.
47. HARRIS J.W.
The red cell
Harvard University Press. 334, 1963.
48. HILLMAN R.S., FINCH C.A.
Erythropoiesis, normal and abnormal
Seminars in hemat. 4, 327, 1967.
49. HIRSCHMAN R.J.
Chromosomal aberration in two cases of inherited
aplastic anemia with unusual clinical feature.
Ann. of Internal Medicine 71, 107, 1969
50. HYATT H.W.
Congenital hypoplastic anemia. Report of a case
recognized in infant at three days of age
Arch. Pediat. 79, 217, 1963.
51. IBRAHIM J.M., RAWSTRON J., BOOTH J.
A case of red cell aplasia in a negro child
Arch. Dis. Child. 41, 213, 1966.

52. IVERSON T.
Congenital hypoplastic anemia
Arch. Ped. 47, 629, 1957.
53. JAMRA M., LORENZI T.F.
Erythroblastopenia congenita de Diamond e Blackfan
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo 20, 131, 1965.
- 53 bis. JEPSON J.H., LOWENSTEIN L.
Inhibition of erythrogenesis by a factor present in
the plasma of patients with erythroblastopenia
Blood, 27, 425, 1966
54. JEUNE M., REVOL L., LARBRE F., LOAEC Y.
La maladie de Diamond et Blackfan. Son traitement
par l'ACTH et la cortisone
Pédiatrie 9, 461, 1954.
55. JOB J., CANLORBE P., MOULIAS R., LABROUSSE C., DELBARE F.,
ROSSIER A.
Croissance et corticothérapie. Etude de douze obser-
vations de corticothérapie continue chez des enfants
atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques.
Ann. Péd. 13, 128, 1966.
56. JOSEPHS H.W.
Anemia hypoplastica of infancy and early childhood
Medicine 15, 401, 1936.
57. JOSEPHS H.W.
Discussion
Amer. J. Dis. child. 56, 466, 1938.
58. KHATUA S.P.
Congenital hypoplastic anemia (pure red cell type)
Indian Pediat. I. 276, 1964.
59. Mc KAY E.
Congenital hypoplastic anemia. Report of two cases.
Arch. Dis. Child. 37, 663, 1962.
60. KOHLBRY C.O.
Congenital hypoplastic anemia. Case report.
J. of Ped. 19, 662, 1941.
61. LAJTHA L.G., OLIVER R.
Studies on kinetics of erythropoiesis. A model of
the erythron.
Hemopoiesis (Ciba Foundation Symposium) 1960.

62. LAJTHA L.G.
Recent studies in erythroïd differenciatiön and proliferation.
Medicine 43, 625, 1964.
63. LAJTHA L.G.
Cellular mechanism of red cell production
Series hemat. 2, 26, 1965.
64. LANGOT D.
Sur l'anémie hypoplastique du petit enfant (type Blackfan-Diamond)
Etude clinique de cinq observations.
65. LE BALLE J.C.
L'anémie hypoplastique congénitale (syndrome de Blackfan-Diamond)
Sem. des Hôp. Paris, 40, 1148, 1964.
66. LELONG M., JOSPEH R., POLONOVSKI C., DESMONT S., COLIN J.
Arch. Fr. Péd. 8, 473, 1951.
67. L'HIRONDEL J., et coll.
Anémie de Blackfan-Diamond et dysostose métaphysaire récessive autosomique (type Maroteaux-Mc Kusick)
Arch. Fr. Ped. 24, 822, 1967.
68. LINMAN J.W., BETHELL F.H.
Factors controlling erythropoïesis
CC. Thomas publisher, Springfield, Illinois, U.S.A. 1960.
69. LOEB V., MOORE C.V., DUBACH R.
The physiologic evaluation and management of chronic bone marrow failure
Am. J. Med. 15, 499, 1953.
70. LUNDMARK K.M.
Bone marrow cell proliferation in health and in haematological disease during childhood
Acta Ped. Scand. Supp. 162, 54, 1966.
71. MARVER H.S.
Studies on tryptophan metabolites I. urinary tryptophan metabolites in hypoplastic anemias and other hematologic disorders.
J. Lab. Clin. Med. 58, 425, 1961.
72. MAURUS R., FONTEYNE J.
L'anémie de Blackfan-Diamond
Arch. Ped. Belg. 17, 231, 1963.

73. MELONI C.R., SABOL J. et coll.
Hypoparathyroidism and the Blackfan-Diamond syndrome
Clinical Research 16, 36, 1968.
74. MINAGI H., STERNBACH H.L.
Roentgen appearance of anomalies associated with
hypoplastic anemias (erythropoiesis imperfecta)
Am. J. Roentgen 97, 101, 1966.
75. MORSE B.S., STOHLMAN F.
Regulation of erythropoiesis. The effect of vincris-
tine and erythropoietin on bone marrow.
J. Clin. Inv. 45, 1241, 1966.
76. MOTT M.G., APLEY J. et coll.
Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia : modified
expression in males.
Arch. Dis. Child. 44, 757, 1969.
77. NAJEAN Y., ARDAILLOU N., DRESCH C., TUBIANA M.
Technique d'étude de l'érythropoïèse à l'aide du fer
radioactif
Rev. Fr. et Clin. Biol. 10, 321, 1965.
78. NAJEAN Y., DRESCH C.
Utilisation des radioéléments dans l'étude de l'éry-
thropoïèse in "Les Anémies"
Et. Biol. & Clin. 19, 1967.
79. NAJEAN Y., DRESCH C., ARDAILLOU N.
Exploration fonctionnelle de l'érythropoïèse par les
méthodes isotopiques
Activités hématologiques 1968, 2ème série.
80. NAJEAN Y., DRESCH C., ARDAILLOU N., BERNARD J.
Iron metabolism study of different kinetic models in
normal conditions
Am. J. Physiol. 213, 533, 1967.
81. NAJEAN Y.
Anémie de Blackfan-Diamond
Vie Médicale 41, 669, 1960.
82. NAJEAN Y.
Diagnostic d'aplasie médullaire des jeunes enfants
Sem. des Hôp. Paris, 40, 1155, 1964.
83. NAJEAN Y., DRESCH C., SCHAISON G., CHASSIGNEUX J., JACQUILLAT
C., BERNARD J.
Etude de l'effet de l'androgénothérapie au cours des
insuffisances médullaires
Presse Méd. 74, 2537, 1966.

84. NAJEAN Y.
L'érythropoïèse inefficace
Rev. Prat. 17, 2508, 1967.
85. PALMEN K., VAHLQUIST B.
Stationnary hypoplastic anemia
Acta Haematol. 4, 273, 1950
86. PEARSON H.A., CONE T.E.,
Congenital hypoplastic anemia
Ped. 19, 192, 1957.
87. PHILIPPE N., REQUIN Ch., GERMAIN D.
Etude chromosomique de six cas d'anémie de Blackfan-Diamond
Pédiatrie 1, 1971.
88. PRICE J.M., BROWN R.R., PFAFFENBACH E.C., NATHAN J., SMITH.
Excretion of urinary tryptophan metabolites by patients with congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan syndrome)
J. Lab. Clin. Med. 75, 316, 1970.
89. QUAGLINO D., HAYHOE F.G.J.
P.A.S. positivity in erythroblasts with special references to D. Guglielmo disease.
Brit. J. Hem. 6, 26, 1960.
90. RAVAILLE C., RAVAILLE-HAVER M.L.
Deux cas de maladie de Blackfan-Diamond dans la même famille avec bifidité du pouce et résultats favorables du traitement hormonal chez l'aîné
Pédiatrie 20, 51, 1965.
91. REVOL L., BOTHIER F.
Le risque de sidérose dans les transfusions répétées au cours du syndrome de Blackfan-Diamond
Transfusion 8, supp. N° 1, 235, 1964.
92. REVOL L., JEUNE M., DUHOUX P.
Le myélogramme dans les anémies hypoplastiques de l'enfance du type Blackfan-Diamond à propos de deux cas personnels.
Le Sang, 27, 572, 1956.
93. RINVIK R.
Two cases of idiopathic hypoplastic anemia in infants
Acta Ped. 28, 304, 1941.
94. ROBSON T., SWEENEY P.J.
Chronic hypoplastic anaemia arising in infancy
Arch. Dis. Child. 23, 294, 1948.

95. RUBELL I.
Hypoplastic congenital anemia
J. Ped. 20, 756, 1942
96. RUHRMANN G.
Untersuchungen zur erythropoiese bei der chronischen
hypoplastischen anämia Blackfan-Diamond
Helv. Ped. Acta 19, 141, 1964.
97. SACREZ R., LEVY J.M., GODAR G., CASTANIER J.
Anémie de Blackfan-Diamond associée à des malforma-
tions multiples.
Méd. Infant. 72, 493, 1965.
98. SELIGMANN M., BERNARD J., CHASSIGNEUX J., DRESCH. C.
Anémie hypoplastique familiale
Nouv. Rev. Fr. Hém. 3, 209, 1963.
99. SHAHIDI N.T., GERALD P.S., DIAMOND L.K.
Alkali resistant hemoglobin in aplastic anemia of
both acquired and congenital types
New Engl. J. Med. 266, 117, 1962.
100. SHAPIRO H., WHITE W., DISEKER M., BENTLEY H.P.
Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia. Report of
a case in a negro infant.
Am. J. Dis. Child. 108, 674, 1964.
101. SJOLIN M.D., WRANNE L.
Treatment of congenital hypoplastic anaemia with
prednisone
Scand. J. of Haemat. 7, 63, 1970.
102. SMITH C.H.
Pure red cell anemia
J. Ped. 54, 609, 1959
103. SMITH C.H.
Blood disease of infance and children
St-Louis CV Mosby Company
2ème ed. 1967
104. SMITH J.S., PRICE J.M., BROWN R.R., MOON R.L.
Urinary excretion of tryptophan metabolite by
patients with congenital hypoplastic anemia.
Am. J. Dis. Child. 100, 752, 1960.
105. STAFFORD J.L.
Hypoplastic anaemia in infancy
Proc. Roy. Soc. Med. 51, 763, 1958.

106. STOHLMAN F.
Erythropoiesis
New Engl. J. Med. 267, 342, 1962.
107. STOHLMAN F.
La régulation de l'érythropoïèse
Nouv. Rev. Fr. Hém. 4, 341, 1964
108. STOHLMAN F., LUCARELLI G., HOWARD, MORSE B., LEVENTHAL B.
Regulation of erythropoiesis. Cytokinetic patterns
in disorders of erythropoiesis
Medicine, 43, 651, 1964.
109. STOHLMAN F.
Some aspect of erythrokinetics
Seminars in hemat. 4, 304, 1967
110. SULTAN C., ROCHANT H., DREYFUS B.
Erythropoïèse normale et sa régulation
Ann. Biol. Clin. 25, 1, 1967.
111. SUNDAL A.
Anemia hypoplastic congenital treated with cortisone.
Correction of the anemia with cortisone treatment
during four years.
Acta Paed. 45, 456, 1956.
112. TADA K., KUDO T., NAKAGAWA, KAYABA E., SEKU C., IGARASHI T.
Anémie congénitale hypoplastique
Arch. Fr. Péd. 15, 183, 1958
113. TARTAGLIA A.P., PROPP S., AMAROSE A.P., PROPP P.P., HALL C.A.
Chromosome abnormality and hypocalcemia in congenital
erythroid hypoplasia (Blackfan-Diamond syndrome)
Am. J. Med. 41, 990, 1966.
114. TUCKER S.M.
Congenital hypoplastic anemia with transfusion side-
rosis.
Proc. Roy. Soc. Med. 58, 693, 1965.
115. VAN METRE T.E., NIERMAN W.A., ROSEN L.J.
A comparison of the growth suppressive effect of
cortisone, prednisone, and other adrenal cortisone
hormone.
J. Allergy 31, 531, 1960.
116. VARADI S., GORDON R.R.
Congenital hypoplastic anemia with cyclic erythro-
blastopenia
European Soc. Hemat. Vienne 287, 1961.

117. VERGER, LEGER.
Anémie hypoplastique de la première enfance (anémie de Blackfan-Diamond)
Arch. Fr. Pédi. 10, 328, 1953.
118. WALLMANN I.S.
Hereditary Red cell aplasia
Med. J. Australia 43, 488, 1956
119. WEINSTEIN I.M., BEUTLER E.
Mechanisms of anemia
Mc Graw Hill Book Company, 143, 1962
120. WEISGERBER C.
Etude de la cinétique erythroblastique par autoradiographie de la moëlle incubée in vitro avec de la thymidine tritiée. (Résultats obtenus chez le sujet normal et dans quelques cas pathologiques)
Thèse, Paris, 1968
121. WINTROBE M.M.
Clinical hématology
Léa et Fibiger 1967, 6ème édition.
122. WRANNE L.
Transient erythroblastopenia in infancy and childhood
Scand. J. Haemat. 7, 76, 1970
123. ZUCKER J.M.
Sur une observation familiale d'érythropoïèse imparfaite congénitale.
Thèse, Paris, 1968.

